

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Timmermann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Autonome Modulation des Herzens
bei prodromalem und manifestem idiopathischem
Parkinson-Syndrom, Multisystematrophie und
Progressiver Supranukleärer Blickparese

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Nuria Mix aus Hamburg

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich der Philipps-Universität Marburg am: 25.10.2019

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Priv.-Doz. Dr. V. Ries

1. Korreferent: Prof. Dr. med. B. Noll

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Autonomes Nervensystem	1
1.2 Herzfrequenzvariabilität	2
1.2.1 Dezelerationskapazität.....	6
1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom	7
1.3.1 Klinik des idiopathischen Parkinson-Syndroms.....	8
1.3.2 Herzfrequenzvariabilität bei idiopathischem Parkinson-Syndrom.....	9
1.4 REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	10
1.4.1 Klinik der REM-Schlaf-Verhaltensstörung	11
1.4.2 Herzfrequenzvariabilität bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung.....	11
1.5 Multisystematrophie	12
1.5.1 Klinik der Multisystematrophie.....	13
1.5.2 Herzfrequenzvariabilität bei Multisystematrophie	14
1.6 Progressive Supranukleäre Blickparese	14
1.6.1 Klinik der Progressiven Supranukleären Blickparese	15
1.6.2 Herzfrequenzvariabilität bei Progressiver Supranukleärer Blickparese	17
1.7 Ziel der Arbeit.....	18
2 Probanden und Methodik.....	19
2.1 Studienkollektiv und Rekrutierung.....	19
2.2 Versuchsdurchführung und Ablauf	21
2.3 Fragebögen	22
2.4 Holter-EKG Messgerät	26
2.5 Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität	26
2.5.1 Zeitbasierte Auswerteverfahren.....	27
2.5.2 Statistische Auswerteverfahren	27
2.5.3 Geometrische Auswerteverfahren	27
2.5.4 Frequenzbasierte Auswertung	27
2.5.5 Phase Rectified Signal Averaging	28
2.6 Statistische Auswertung und graphische Darstellung.....	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Probandenkollektiv.....	33
3.2 Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsparameter	36

3.2.1 Mittlere Herzfrequenz	38
3.2.2 Standardabweichung der NN-Intervalle	39
3.2.3 Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle	40
3.2.4 Herzratenvariabilitäts-Index	41
3.2.5 High Frequency	42
3.2.6 Normierte High Frequency	43
3.2.7 Low Frequency	44
3.2.8 Normierte Low Frequency	45
3.2.9 LF/HF ratio	46
3.2.10 Very Low Frequency	47
3.2.11 Dezelerationskapazität	48
4 Diskussion.....	50
4.1 Probanden	50
4.2 Methodik	52
4.3 Ergebnisse	53
4.3.1 Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit idiopathischem Parkinson- Syndrom und Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung	54
4.3.2 Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Multisystematrophie	55
4.3.3 Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese	56
4.3.4 Dezelerationskapazität als vagales Maß und Interpretation der Herzfrequenzvariabilität	57
4.4 Schlussfolgerung	60
Zusammenfassung	VI
Abstract	VIII
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	X
Literaturverzeichnis	XI
Anhang	XXV

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body-Mass-Index
bpm	Schläge pro Minute
DC	Dezelerationkapazität
EKG	Elektrokardiogramm
FAB	Frontal assessment battery
H & Y	Hoehn & Yahr
HF	High frequency
HF _n	High frequency normalized units
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HRVI	Herzfrequenzvariabilitätsindex
Hz	Hertz
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
LF	Low frequency
LF _n	Low frequency normalized units
LK	Lewy-Körperchen
MHR	Mittlere Herzfrequenz
MIBG-Szintigraphie	Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie
MMST	Mini-Mental State
MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment
MSA	Multisystematrophie
NMS	Nicht-motorische Symptome
NN-Intervall	Normabstände zwischen zwei R-Zacken im EKG
NYHA	New York Heart Association
PD NMS	Parkinson Disease Non-Motor Symptoms Scale
PRSA	Phase Rectified Signal Averaging
PSP	Progressive Supranukleäre Blickparese
PSPPRS	Progressive Supranuclear Palsy Rating Score
RBD	REM sleep behaviour disorder (deutsch: REM-Schlaf-Verhaltensstörung)
RBDSQ	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire
RMSSD	Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle
RR-Intervalle	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
T1-L3	Thorakolumbale Segmente des Rückenmark
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
ULF	Ultra low frequency
UMSARS	Unified Multiple System Atrophy Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson Disease Rating Scale
VLF	Very low frequency
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Neben motorischen Symptomen rücken bei den Parkinson-Syndromen zunehmend nicht-motorische Symptome (NMS) in den Fokus. Sie sind im Verlauf der Erkrankung vielfach Hauptursache einer geminderten Lebensqualität (Prakash et al. 2016; Tolosa et al. 2009). Zu den NMS gehören die autonomen Regulationsstörungen; darunter die orthostatische Dysregulation, Funktionsstörungen der Thermoregulation und eine Beeinträchtigung der genito-urethralen, intestinalen und kardialen Funktion. Ursächlich für eine kardiale Dysfunktion ist eine Innervationsstörung des Herzens. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, das kardiale autonome Profil bei verschiedenen Parkinson-Syndromen darzustellen. Mittels einer EKG-Untersuchung kann die Herzfrequenzvariabilität (HRV) zur Beurteilung einer autonomen Dysregulation am Herzen verwendet werden. Die Dezelerationskapazität (DC) soll im Rahmen der HRV-Messungen zum Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen beitragen. Einleitend werden die Regulation der Herzfrequenz und die HRV besprochen. Anschließend werden ausgewählte Parkinson-Syndrome klinisch beschrieben. Es folgen eine Beschreibung der Probanden und der Methodik sowie die Studienergebnisse. Diese werden abschließend diskutiert.

1.1 Autonomes Nervensystem

Kardiale autorhythmische Zellen, wie die des Sinusknotens, initiieren als intrinsische Schrittmacher die Herzkontraktionen und damit die Schlagfrequenz. Sympathische und parasympathische Nervenfasern gehören zum extrinsischen Anteil des kardialen autonomen Nervensystems und modulieren diesen Vorgang (Kapa et al. 2010). Sympathische Fasern aus den T1-L3 Seitenhörnern des Rückenmarks wirken über β -Rezeptoren am Herzen positiv chronotrop auf kardiale Schrittmacherzellen (Kapa et al. 2010). Efferenzen des Parasympathikus gelangen u.a. aus dem

Nucleus ambiguus über den Nervus vagus zum Herzen und wirken negativ chronotrop auf Schrittmacherzellen (Olshansky et al. 2008, Hopkins et al. 1996, Standish et al. 1994).

Der Parasympathikus bewirkt unmittelbar eine ein bis zwei Herzschläge andauernde Verlangsamung der Herzfrequenz, während das sympathische Nervensystem um Sekunden verzögert eine bis zu einer halben Minute anhaltende Frequenzbeschleunigung triggert. Entsprechend werden insbesondere kurzfristige, von Schlag zu Schlag stattfindende Veränderungen der Herzfrequenz dem Parasympathikus zugeschrieben (Shaffer, F. McCraty, R. und Zerr 2014). Das intrinsische Nervensystem vernetzt als sogenanntes integratives Zentrum die extrinsische autonome Modulation mit sensiblen lokalen Afferenzen des Herzens (Hou et al. 2007; Kapa et al. 2010). Auf die autonome Steuerung der Variabilität der Herzfrequenz nehmen rückkoppelnde Afferenzen zum zentralen Nervensystem (ZNS) sowie das Hormonsystem des Körpers Einfluss (Berntson et al. 1997; Shaffer, F. McCraty, R. und Zerr 2014). Unter Ruhebedingungen ist ein vagaler Tonus vorherrschend (Olshansky et al. 2008). Zur quantitativen Darstellung der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus kann die HRV verwendet werden.

1.2 Herzfrequenzvariabilität

Die HRV beschreibt die Oszillationen der von Herzschlag zu Herzschlag stattfindenden Intervalle (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Diese physiologischen Fluktuationen werden durch das autonome Nervensystem vermittelt und sind Reaktion sämtlicher Einflüsse auf den Körper (Kleiger et al. 2005). Eine hohe Variabilität der Herzfrequenz entspricht einer hohen Adaptationsbereitschaft des autonomen Nervensystems, eine verringerte Variabilität deutet auf eine verminderte autonome Modulationsfähigkeit hin. Physiologisch sinkt die HRV mit zunehmendem Alter (Abhishekh et al. 2013; Umetani et al. 1998; Antelmi et al. 2004), dabei

scheint insbesondere der vagale Einfluss abzunehmen (Antelmi et al. 2004). Während vor dem 50. Lebensjahr geschlechtsspezifische Unterschiede nachweisbar sind, wobei Männer im allgemeinen höhere HRV-Indizes als Frauen aufweisen, zeigt sich die HRV im höheren Alter zwischen Männern und Frauen vergleichbar (Umetani et al. 1998; Antelmi et al. 2004; Stein et al. 1997). Weitere Faktoren, wie die körperliche Fitness oder das Körpergewicht, können die HRV beeinflussen (Antelmi et al. 2004; Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

Viele Erkrankungen die das autonome Nervensystem beeinflussen, zeigen im Vergleich zu Gesunden eine pathologisch veränderte HRV, wie u.a. nach Myokardinfarkt, Schlaganfall und bei Arteriosklerose, arterieller Hypertension, Übergewicht, Herzinsuffizienz, metabolischem Syndrom, diabetischer Neuropathie sowie einer Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen (Borejda X., Manfrini, O. et al. 2012; Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996; Karason et al. 1999; Alvares et al. 2016). In mehreren Studien an Postmyokardinfarktpatienten war eine reduzierte HRV ein signifikanter Prädiktor für Mortalität (Kleiger et al. 1987; Akselrod et al. 1981; Kleiger et al. 2005; Huikuri und Stein 2013). Pathophysiologisch scheint der Parasympathikus hierbei von besonderer Bedeutung; reduzierte vagale Aktivität ist assoziiert mit erhöhter Mortalität (Thayer und Lane 2007; Bauer et al. 2006a).

Nach den 1996 erstellten Guidelines der European Society of Cardiology und der North American Society of Pacing and Electrophysiology wird den einzelnen HRV-Komponenten ein physiologisches Korrelat zugeordnet. Dies erlaubt eine Quantifizierung des Einflusses des vegetativen Nervensystems. Durch zeitliche Analyseverfahren der HRV werden die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN) und die Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle (RMSSD) berechnet. Die SDNN spiegelt die Gesamtvariabilität sämtlicher zyklischer Komponenten wieder. Diese ist abhängig von der

Messdauer, was den quantitativen Vergleich der Messwerte einschränkt. Es besteht keine direkte Zuordnung zu Anteilen des vegetativen Nervensystems. Die RMSSD steht für die Kurzzeitvariabilität der HRV und wird dem vagalen Einfluss zugeordnet. Durch geometrische Methoden kann der sogenannte HRV-Index (HRVI) berechnet werden. Dieser entspricht der Anzahl aller RR-Intervalle dividiert durch das Maximum der Dichteverteilung. Auch dieser Parameter spiegelt die Gesamtvariabilität wieder, es besteht jedoch keine klare Zuordnung zum vegetativen Nervensystem. Bei den frequenzbasierten Verfahren werden üblicherweise die vier Hauptfrequenzspektren bestimmt. Unterschieden werden eine high frequency (HF; 0.15-0.4 Hz), eine low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz), eine very low frequency (VLF; \leq 0.04 Hz) und eine ultra low frequency (ULF; \leq 0.003 Hz) (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Die HF entspricht, korrespondierend zur physiologischen Sinusarrhythmie, dem Einfluss des Atmens auf die Herzfrequenz und wird dem Parasympathikus zugeordnet (Akselrod et al. 1985; Pagani et al. 1986). Sie korreliert zudem mit der RMSSD (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Die Aussage der LF wird dagegen kontrovers besprochen. Während sie ursprünglich sympathischer Aktivität zugeordnet wurde (Pagani et al. 1986), zeigen andere Studien in diesem Frequenzbereich sowohl sympathische als auch vagale Komponenten (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996; Akselrod et al. 1985; Pan et al. 2016). Weitere Autoren gehen davon aus, dass die LF bei einer Herzfrequenz über 120 bpm sympathische Modulation abbildet und bei niedrigen Frequenzen die vagale Modulation anzeigt (Platasa und Gal 2006). Sie steht auch in Zusammenhang mit Baroreflex-vermittelten Vorgängen (Rahman et al. 2011; Sleight et al. 1995; Moak et al. 2007). Die sogenannte LF/HF ratio steht für die sympathovagale Balance (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and

Electrophysiology 1996). Die HF und LF können zusätzlich in normalisierten Werten (normalized units) angegeben werden (HFnorm und LFnorm) und stellen den relativen Anteil von LF bzw. HF an der Gesamt-Power abzüglich der VLF dar. Traditionell wurde die VLF u.a. mit Thermoregulation, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und physikalischer Bewegung assoziiert (Bernardi et al. 1996; Fleisher et al. 1996; Akselrod et al. 1981). Sie wird dem Parasympathikus zugeordnet (Taylor et al. 1998). Aktuellere Ergebnisse legen nahe, dass die VLF einen intrinsischen Rhythmus des Herzens darstellt, der von sympathischen Efferenzen moduliert wird (McCraty und Shaffer 2015). Die ULF spielt nur im Rahmen von 24h-Messungen eine Rolle und wird hier nicht weiter besprochen. Die klassische Zuordnung der spektralen Parameter (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996) wird derzeit in Frage gestellt (Reyes del Paso, Gustavo A et al. 2013; Platisa und Gal 2006). Es wird u.a. diskutiert, ob alle Parameter der HRV unter vagalem Einfluss stehen (Reyes del Paso, Gustavo A et al. 2013). Die mittlere Herzfrequenz (MHR) korreliert invers mit der HRV (Antelmi et al. 2004). Sie unterliegt dem sympathovagalen Verhältnis und wird hauptsächlich vagal moduliert (McCraty und Shaffer 2015; Platisa und Gal 2006).

Die traditionellen HRV-Werte gelten als reproduzierbar; insbesondere zeitliche Auswerteverfahren stellen ein robustes Screening-Tool dar (Huikuri et al. 1990; Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996; Marks und Lightfoot 1999). Langzeit-Messungen weisen eine hohe Stabilität der Messdaten auf, die Reliabilität insbesondere der spektralen Parameter sind in Kurzzeitmessungen kontrovers (Task Force 1996; (Pinna et al. 2007; Sinnreich et al. 1998; Sandercock 2007). Altersabhängige Referenzwerte aus verschiedenen Studien sind schwer vergleichbar (Sandercock 2007; Bonnemeier et al. 2003; Pikkujamsa et al. 1999).

1.2.1 Dezelerationskapazität

Durch die separate Prozessierung der DC hat sich das Spektrum der HRV-Parameter erweitert. Sie wird als Ausdruck parasympathischer Modulationsfähigkeit gesehen und beschreibt, in welchem Ausmaß sich die Herzfrequenz von Schlag zu Schlag verlangsamt (Bauer et al. 2006a). Der Vorteil gegenüber herkömmlichen HRV-Analyseverfahren liegt hierbei in der Anwendung eines phasengleichgerichteten Signalmittlungsverfahrens (PRSA), welches sämtliche periodische Komponenten unabhängig von der Frequenz oder Zeitskala in das Signal integriert (Bauer et al. 2006b). Die pathophysiologischen Vorgänge sind nicht hinreichend verstanden und die DC wird keinem konkreten Vorgang im Körper zugeordnet. Bisher liegen keine Referenzdaten oder Normwerte gesunder Patienten vor.

Die DC kann nach stattgehabtem Herzinfarkt das Mortalitätsrisiko vorhersagen und ist in ihrer prognostischen Aussage konventionellen kardiologischen Messmethoden überlegen (Bauer et al. 2006a). In einer 2015 erschienenen Studie zeigten Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie eine reduzierte DC in Korrelation zu einem erhöhten Herztodrisiko (Bas et al. 2015). Auch nach stattgehabten Schlaganfällen wurde eine verminderte DC gemessen (Yan-hong Xu 2016). Eine kontinuierliche Abnahme der DC bis zum 75. Lebensjahr wurde festgestellt (Kantelhardt et al. 2007). Die DC gilt als sehr robuster Messwert. (Kantelhardt et al. 2007; Bauer et al. 2006a; Campana et al. 2010; Eick et al. 2014). Ein automatisches Assessment aus dem EKG ist möglich (Eick et al. 2014). In der Kurzzeitmessung zeigt sich auch bei nicht stationärem, von Probanden durchgeführtem Monitoring eine höhere Reproduzierbarkeit als die der herkömmlichen HRV-Parameter (Sacha et al. 2011).

1.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist in 75% ursächlich für ein Parkinson-Syndrom und nach der Demenz vom Alzheimer-Typ die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des Menschen (Lau und Breteler 2006; DGN 2016). In Europa werden eine durchschnittliche Prävalenz von 108-257/100.000 und eine Inzidenz von 11-19/100.000 pro Jahr angenommen, wobei beide nach dem 50. Lebensjahr stark ansteigen (Campenhausen et al. 2005). In einigen Studien wird eine höhere Prävalenz unter Männern gezeigt; andere Autoren zeigten dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Lau und Breteler 2006). Die Ätiologie des IPS scheint einer multifaktoriellen Pathogenese zu unterliegen. Neben dem Alter gilt eine positive Familienanamnese als stärkster Risikofaktor für das IPS (Dick et al. 2007; Noyce et al. 2012). Inzwischen wurden 24 Genloci gefunden, die mit einem erhöhten Risiko an Parkinson zu erkranken, assoziiert werden (Nalls et al. 2014). Eine komplexe Interaktion zwischen genetischen Veränderungen und einer daraus resultierenden Vulnerabilität für verschiedene Umweltfaktoren werden vermutet (Hunot und Hirsch 2003; Gaki und Papavassiliou 2014; Kalia und Lang 2015). Neuropathologisch liegt dem IPS ein progressiver Verlust dopaminerger Neurone insbesondere in der ventrolateralen Substantia nigra des Hirnstamms zugrunde. Der daraus resultierende Dopaminmangel bedingt im Verlauf die zunehmenden motorischen Auffälligkeiten des klinischen Bildes (Fearnley und Lees 1990). Post mortem sind intrazelluläre eosinophile Einschlusskörperchen nachweisbar, die größtenteils aus aggregiertem α -Synuclein bestehen und im Zytoplasma Lewy-Körperchen (LK) bzw. in den Fortsätzen der Nervenzellen Lewy-Neuriten genannt werden (Spillantini et al. 1997; Gibb und Lees 1988). Mit Fortschreiten der Erkrankung breiten sie sich zunehmend in bestimmten Hirnarealen aus. Gemäß der topographischen Ausbreitung dieser Läsionen entwickelten Braak und Kollegen ein Modell mit 6 Erkrankungsstadien. Bei klinisch leicht betroffenen Patienten zeigen sich Läsionen der Kerngebiete des neunten und zehnten Hirnnervs sowie des Nervus olfactorius (Stadium 1). Von diesen Regionen aufsteigend breitet

sich die Erkrankung über den Locus coeruleus des Hirnstamms (Stadium 2) und die Substantia nigra (Stadium 3) aus und gelangt bis in den Mesocortex (Stadium 4). Im klinischen Endstadium sind der Neokortex und limbische Strukturen (Stadium 5 & 6) betroffen (Braak et al. 2003; Braak et al. 2002). Viele NMS gehen den Kardinalsymptomen des IPS viele Jahre voraus, darunter der Verlust des Riechvermögens, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) und autonome Symptome. Entsprechend werden sie dem Stadium 1 & 2, der sogenannten prämotorischen Phase zugeordnet. In Stadium 3 & 4 erfolgt dann der Übergang von der prämotorischen in die motorische Phase. Hierfür sind der Ruhetremor, die Bradykinese und der Rigor pathognomonisch (Chaudhuri und Schapira 2009; Chaudhuri et al. 2006). Die Symptome treten erst auf, wenn etwa 50% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra untergegangen sind und der striatale Dopamingehalt um 70 - 80% vermindert ist (Fearnley und Lees 1991). Dem Stadium 5 & 6 wird ein vermehrtes Auftreten von neuropsychiatrischen Symptomen zugeordnet. Die LK sind auch in Bereichen des peripheren Nervensystem zu finden; postmortem können sie in sympathischen Ganglien und am Herzen sowie im dorsalen Motorkern des Nervus vagus nachgewiesen werden (Braak et al. 2003; Gelpi et al. 2014; Iwanaga et al. 1999). Zudem kann immunhistochemisch eine Degeneration sympathischer kardialer Nerven gezeigt werden (Amino et al. 2005; Orimo et al. 2008; Iwanaga et al. 1999).

1.3.1 Klinik des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Für die Diagnose eines IPS müssen nach den *UK Brain Bank diagnostic criteria* eine Bradykinese in Verbindung mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom wie Rigor, Ruhetremor von 4-6 Hz oder posturaler Instabilität vorliegen (Gibb und Lees 1988). In den aktuellen Diagnosekriterien werden zusätzlich unterstützende Kriterien genannt, wie ein klares Ansprechen auf dopaminerge Therapie, Levodopa-induzierte Dyskinesien, klinisch dokumentierter Ruhetremor einer Extremität, eine MIBG-Szintigraphie, die eine kardiale sympathische Denervation nachweist oder ein Verlust oder Einschränkung des Geruchsinns im Riechtest (Postuma

et al. 2015). Klinisch werden verschiedene Verlaufsformen unterschieden, je nach Symptomatik der akinetisch-rigide-Typ, der Äquivalenz-Typ, der Tremordominanz-Typ sowie der monosymptomatische Ruhetremor (DGN 2016).

Die im Rahmen des IPS auftretenden autonomen Störungen betreffen sowohl parasympathische als auch sympathische Komponenten des autonomen Nervensystems (Goldstein 2003). Führend sind hierbei Symptome des Gastrointestinaltrakts (in 84%), des Wasserlassens (83%) und des kardiovaskulären Systems (51%) (Arnao et al. 2015). In Hinblick auf kardiale Funktionsstörungen ist eine Denervation postganglionärer sympathischer Nerven am Herzen mittels MIBG-Szintigraphie bereits in der Frühphase des IPS in 80% nachweisbar (Postuma et al. 2015; Orimo et al. 1999).

1.3.2 Herzfrequenzvariabilität bei idiopathischem Parkinson-Syndrom

Die Daten einer prospektiven Studie zeigten, dass eine Verminderung der Parameter der zeitlichen Auswerteverfahren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS einhergeht; nicht aber der Frequenzparameter (Alonso et al. 2015). Eine Reduktion zeitlicher Parameter wurde von anderen Autorengruppen bei IPS-Patienten beschrieben (Brisinda et al. 2014; Solla et al. 2015; Buob et al. 2010; Haensch et al. 2009). Im Verlauf der Erkrankung zeigten andere Studien eine Verminderung der Frequenzparameter beim IPS im Vergleich zu gesunden Probanden (Devos et al. 2003; Maetzler et al. 2015; Harnod et al. 2014). In weiteren Studien traten diese Veränderungen bereits in frühen Erkrankungsstadien auf (Kallio et al. 2000; Kallio et al. 2002; Haapaniemi et al. 2001). In einer anderen prospektiven Studie konnte die HRV-Analyse eine IPS-Erkrankung nicht signifikant prädictieren (Jain et al. 2012).

In Bezug auf die Interpretation der veränderten HRV-Parameter wird in einigen Studien von einer parasympathisch-dominanten bzw. isolierten parasympathischen Störung ausgegangen (Harnod et al. 2014; Alonso et al. 2015; Buob et al. 2010).

Andere Autoren gehen dagegen von einer sympathovagalen Dysregulation (Hagensch et al. 2009; Brisinda et al. 2014; Devos et al. 2003; Solla et al. 2015; Kallio et al. 2000; Alonso et al. 2015) bzw. einer sympathischen Funktionsstörung aus (Sorensen et al. 2013).

1.4 REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die RBD gehört zu den Parasomnien. Während es physiologisch in der Traum-schlafphase zu raschen Augenbewegungen, jedoch einer Atonie der Skelettmuskulatur kommt, ist letztere bei der RBD aufgehoben. Durch die motorische Aktivität der Skelettmuskulatur im Schlaf kommt es zum Ausagieren von Träumen (American Academy of Sleep Medicine 2001). Die Gesamtprävalenz liegt bei 0,38%-0,5% (Furtner et al. 2006), wobei diese als unterschätzt angenommen wird (Frauscher et al. 2010). Am häufigsten betroffen sind hierbei über 50-Jährige, in 80% der Fälle Männer (Mahlknecht et al. 2015; Olson et al. 2000; Boeve et al. 2013). Bei den über 60-Jährigen liegt die Prävalenz bei über 5 % (Mahlknecht et al. 2015).

Die idiopathische RBD wird als klinisches Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen gesehen und muss von einer sekundären Form abgegrenzt werden, die u.a. durch Medikamentennebenwirkungen oder im Rahmen einer Narkolepsie-Erkrankung ausgelöst werden kann (Furtner et al. 2006). Patienten mit einer idiopathischen RBD haben ein erhöhtes Risiko, an einem IPS, einer MSA oder einer Lewy-Körper-Demenz zu erkranken (Iranzo et al. 2006). Eine aktuelle Langzeitstudie zeigt, dass 81% der RBD-Patienten innerhalb von durchschnittlich 14 Jahren eine alpha-Synukleinopathie entwickeln (Schenck et al. 2013). Gemäß dem Modell nach Braak entspricht die RBD der Stufe 2. Die Pathophysiologie der RBD ist bislang nicht vollständig geklärt. Eine Beteiligung des im Hirnstamm liegenden sublaterodorsalen Nucleus, der für die REM-Schlafatonie zuständig ist, wird angenommen (Boeve et al. 2013). Zudem liegt vermutlich eine Degeneration des Nucleus coeruleus und dem damit verbundenen Komplex vor (Krenzer et al. 2014).

1.4.1 Klinik der REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Klinische Charakteristika umfassen eine typische Beschwerdeanamnese wiederkehrender Alpträume mit gewalttätigem und aggressivem Inhalt (Fantini et al. 2005). Dazu kommen mit den Traumgehalten korrelierende Bewegungen wie nächtliches Schlagen, Treten, aus dem Bett fallen und daraus resultierende Verletzungen des Schlafers oder dessen Bettnachbarn. Es kann dadurch zur exzessiven Tagesmüdigkeit kommen. Für die Diagnosestellung ist neben der typischen Klinik ein polysomnographisches Monitoring mit positiven Hinweisen für eine RBD erforderlich (American Academy of Sleep Medicine 2001). Das autonome System ist ebenfalls involviert. In einer aktuellen Studie litten RBD-Patienten signifikant häufiger als Gesunde an dysautonomen Symptomen und auch unter kardiovaskulärer Dysfunktion (Ferini-Strambi et al. 2014). In einer prospektiven Studie zeigte sich im Rahmen autonomer Testungen, dass 94% der Patienten mit idiopathischer RBD eine adrenerge und kardiovagale autonome Dysfunktion in milder bis moderater Ausprägung aufwiesen (Lee et al. 2015). In der MIBG-Szintigraphie zeigt sich am Herzen analog zum IPS eine signifikant reduzierte Aufnahme des Tracers, die für eine frühe Schädigung postganglionärer sympathischer peripherer Nerven spricht (Miyamoto et al. 2008; Kashihara et al. 2010).

1.4.2 Herzfrequenzvariabilität bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die Studienlage zur HRV bei RBD ist überschaubar; zwei Studien zeigten eine nächtlich reduzierte HRV bei RBD-Patienten im Vergleich zu Gesunden (Ferini-Strambi et al. 1996; Lanfranchi et al. 2007). Postuma und Kollegen zeigten anhand von Kurzzeitmessungen eine Reduktion von zeitlichen und spektralen Parametern bei Patienten mit idiopathischer RBD (Postuma et al. 2010). Eine weitere Studie zeigte ebenfalls eine HRV-Reduktion in beiden Parameterdomänen (Valappil et al. 2010). Eine andere Autorengruppe zeigte lediglich eine signifikante Reduktion der VLF (Sorensen et al. 2013).

Zur Interpretation der HRV wird in einer Studie eine verminderte sympathische Nervenfunktion bei erhaltener Parasympathikusfunktion postuliert (Sorensen et al. 2013), in einer anderen Studie hingegen eine kombinierte sympathovagale Funktionsstörung (Valappil et al. 2010; Postuma et al. 2010).

1.5 Multisystematrophie

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine seltene, sporadisch auftretende neurodegenerative Erkrankung des Erwachsenen. Die klinischen Charakteristika umfassen autonome Dysfunktion, Parkinsonismus, zerebelläre Ataxie, urogenitale Dysfunktion und kortikospinale Funktionsstörungen. Klinisch werden die zerebelläre MSA und die MSA vom Parkinsontyp unterschieden (Gilman et al. 2008). Die altersadjustierte Prävalenz wird mit 4,4/100.000 angegeben (Schrag et al. 1999). Die Inzidenz liegt bei 0,6/100.000 bzw. bei >50-Jährigen bei 3/100.000 (Bower et al. 1997). Daten zur Geschlechterverteilung zeigen eine Gleichverteilung (Schrag et al. 1999) bzw. ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (Bower 1997). Umwelteinflüsse für das Risiko, an einer MSA zu erkranken, sind nicht bekannt; genetische Einflüsse spielen möglicherweise eine Rolle (Ahmed et al. 2012).

Makroskopisch fallen bei der MSA vom Parkinsontyp eine striatonigrale Degeneration bzw. bei der zerebellären MSA Atrophien im olivopontocerebellären System auf. Histopathologisch sind neuronale Verluste, Gliosen, Abblassung der weißen Substanz und axonale Degeneration in Kerngebieten der inferioren Olive, Pons, Cerebellum, Substantia nigra, Putamen, Nucleus caudatus und Pallidum nachweisbar (Ahmed 2012). Aufgrund α -Synuklein-positiver zytoplasmatischer Einschlüsse in den Oligodendrozyten gehört die MSA zu den Synukleinopathien (Trojanowski und Revesz 2007). Verteilung und Ausmaß dieser Einschlüsse korrelieren mit dem neuronalen Zellverlust und der Krankheitsdauer (Ozawa et al. 2004). Ein Neuronenverlust in Rückenmark und Hirnstamm wird mit der autonomen Dysfunktion assoziiert (Ozawa 2007).

1.5.1 Klinik der Multisystematrophie

Dominante Kleinhirnsymptome wie eine Gangataxie, Dysarthrie, Extremitätenataxie, Blickrichtungsnystagmus und okuläre Bewegungsstörungen sind charakteristisch für die zerebelläre MSA. Bei der MSA vom Parkinsonstyp liegen dagegen prädominant die Leitsymptome eines akinetisch-rigiden Parkinson-Syndroms vor (Gilman et al. 2008). In der Diagnostik erfolgt eine Kategorisierung in eine mögliche, wahrscheinliche oder definitive MSA. Für eine mögliche MSA spricht eine im Erwachsenenalter einsetzende progressive Symptomatik mindestens einer autonomen Dysfunktion in Verbindung mit einem weiteren klinischen oder bildgebenden typischen Befund. Die wahrscheinliche MSA kennzeichnet des Weiteren ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen auf Levodopa, sowie Symptome eines Parkinson-Syndroms bzw. einer zerebellären Ataxie. Die Diagnose einer definitiven MSA erfordert post mortem den neuropathologischen Nachweis charakteristischer α -Synuklein-haltiger Inklusionen und Veränderungen striatonigraler oder olivopontozerebellärer Strukturen (Gilman et al. 2008).

NMS treten oft sehr früh in Erscheinung (Wenning et al. 1994; Watanabe et al. 2002). Als häufigstes und frühestes Symptom der MSA gilt die erektile Dysfunktion, die bei über 96% der männlichen Patienten auftritt, nachfolgend die Harninkontinenz bei 73% bzw. eine orthostatische Hypotension bei 56% der Patienten (Wenning et al. 2013; Kirchhof et al. 2003; Pavy-Le Traon et al. 2016). Die MIBG-Szintigraphie des Herzens zeigt im Unterschied zum IPS eine präganglionäre Innervationsstörung (Orimo et al. 2001) sowie eine milde Degeneration postganglionärer Nerven, die sich immunhistochemisch als moderate Verminderung kardialer Nervenfasern darstellt und mit dem Vorkommen von LK in sympathischen Ganglien assoziiert ist (Druschky et al. 2000; Orimo et al. 2007).

1.5.2 Herzfrequenzvariabilität bei Multisystematrophie

Veränderte Werte der HRV bei MSA-Patienten in zahlreichen Studien unter Verwendung kardiovaskulärer Reflextestung lassen auf eine Innervationsstörung am Herzen schließen (Abele et al. 2004; Bordet et al. 1996; Brefel-Courbon et al. 2000; Brisinda et al. 2014; Holmberg et al. 2001; Gurevich et al. 2004; Kitae et al. 2001; Druschky et al. 2000). Das Ausmaß der Veränderungen der HRV verhält sich hierbei vergleichbar zu dem des IPS (Gurevich et al. 2004; Druschky et al. 2000) bzw. liegt ausgeprägter als beim IPS vor (Bordet et al. 1996; Gurevich et al. 2004; Brisinda et al. 2014; Sandroni et al. 1991; Holmberg et al. 2001). Die Interpretation dieser veränderten HRV ist uneinheitlich. In einer Studie wurde eine Verminderung sympathischer und parasympathischer Parameter sowie deren gestörte Balance zueinander gezeigt (Kitae et al. 2001). Andere Autoren stellten vornehmlich eine verminderte sympathische Modulationsfähigkeit bzw. eine gering reduzierte parasympathische Modulationsfähigkeit fest (Druschky et al. 2000; Brisinda et al. 2014). Eine sympathische Dysfunktion, die eine vorherrschende parasympathische Modulation bedingt, zeigte sich bei anderen Autoren (Abele et al. 2004). In einer weiteren Studie wurde eine Verminderung des parasympathischen bzw. des sympathovagalen Einflusses festgestellt (Bordet et al. 1996; Holmberg et al. 2001).

1.6 Progressive Supranukleäre Blickparese

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) gehört zu den progressiven neurodegenerativen Erkrankungen und ist die häufigste der atypischen Parkinson-Syn-drome (Litvan 2003). Namensgebend ist dabei der klinische Befund einer vertikalen Blickparese als Zeichen einer supranukleären Ophthalmoplegie. Die Prävalenz liegt bei 5-6/100 000 Einwohnern; die Inzidenz zwischen 1,7 (50-59-jährige) und 14,7 (80-99-jährige) pro 100 000 Einwohnern (Golbe et al. 1988; Schrag et al. 1999; Kawashima et al. 2004). Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 5,6 Jahren (Litvan et al. 1996a). Exogene Risikofaktoren sind bisher nicht eindeutig belegbar (Golbe 2014).

Die PSP gehört zu den sporadischen Tauopathien; hierbei handelt es sich um pathologisch veränderte Mikrotubuli-assoziierte Proteine, die sich in unterschiedlichen Hirnregionen, insbesondere den Basalganglien und dem Hirnstamm ablagern und degenerative Prozesse verursachen (Goetz 2005; Hauw et al. 1994). Die Lokalisation der Ablagerung bestimmt den klinischen Phänotyp (Tsuboi et al. 2005; Williams und Lees 2009). Unabhängig von der Erkrankungsdauer und Krankheitsausprägung konnten die charakteristischen Tauablagerungen auch in autonomen Zentren des Hirnstamms festgestellt werden (Rüb et al. 2002). Läsionen im dorsalen Motorkern des Nervus vagus werden mit einer reduzierten vagalen kardialen Modulation in Verbindung gebracht (Gutrecht 1992).

1.6.1 Klinik der Progressiven Supranukleären Blickparese

Das klinische Bild der PSP zeigt sich heterogen. Neben der klassischen PSP-Erkrankung, dem sogenannten Richardson-Syndrom werden inzwischen sieben bis neun Subtypen angenommen (Williams et al. 2005; Respondek et al. 2014; Lopez et al. 2016). Bezogen auf das Richardson-Syndrom werden in der Diagnostik eine mögliche, eine wahrscheinliche und eine definitive PSP unterschieden. Die mögliche PSP umfasst ein nach dem 40. Lebensjahr beginnendes progressives Krankheitsbild, das durch eine vertikale supranukleäre Blickparese oder einer Verlangsamung vertikaler Sakkaden und posturaler Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn gekennzeichnet ist, wobei andere Krankheitsentitäten ausgeschlossen werden müssen. Für die Diagnose einer wahrscheinlichen PSP müssen darüber hinaus sowohl die Verlangsamung vertikaler Sakkaden als auch eine vertikale Blickparese vorhanden sein. Die definitive PSP benötigt neben Kriterien einer klinisch wahrscheinlichen oder möglichen PSP einen histopathologischen Nachweis. Allgemeine weitere Diagnosekriterien umfassen eine symmetrische Akinese bei proximaler Betonung, einen Retrocollis oder andere abnormale Kopf- und Nackenhaltungen, ein geringes oder kein Ansprechen auf eine L-DOPA Therapie, eine Dysphagie und Dysarthrie im frühen Krankheitsverlauf, eine zunehmende kognitive

Beeinträchtigung des abstrakten Denkens und des Sprachflusses sowie das Auftreten von Imitationsverhalten und Frontalhirnzeichen (Litvan et al. 1996a). Es finden sich weitere klinische Symptome wie Schlafstörungen, Urininkontinenz, Verstopfung, Apraxie, Tremor und Dystonie (Golbe 2014). Trotz guter Validität der Kriterien für eine PSP zeigte eine Studie post mortem in 24% eine Fehldiagnose (Josephs und Dickson 2003; Litvan et al. 1996b); Goldstandard bleibt die neuropathologische Diagnostik.

Neben allgemein-motorischen Auffälligkeiten (in 100%) und bulbären Symptomen (in 80%) haben 89% der an PSP Erkrankten zu Beginn der Erkrankung Symptome, die Kognition und Verhalten betreffen, in 80% systemische Funktionsstörungen sowie in 60% Schlafstörungen (Arena et al. 2016). Als systemische Symptome gelten hierbei Schwindel im Stehen, ein Salbengesicht oder Gesichtstrockenheit, vermindertes Schwitzen, Störung der Erektions-, Ejakulations- und Orgasmusfähigkeit sowie Verstopfung, Urin- und Stuhlinkontinenz. Im Vergleich zu Patienten mit MSA wiesen PSP-Patienten in Bezug auf Harnwegsbeschwerden, sexuelle Funktionsstörungen und orthostatische Symptomen in einer Studie eine gleich hohe Prävalenz auf (Bae et al. 2009). Die Pupillometrie zeigte bei PSP-Patienten bereits im Frühstadium eine verminderte Dilatationsfähigkeit hinsichtlich des Pupillendurchmessers bei Dunkelheit. Zurückgeführt wird diese Störung auf eine sympathische Dysfunktion (Schmidt et al. 2007). Bisher scheint nur die Pupillometrie als autonomes Testinstrument deutlich zwischen PSP und IPS unterscheiden zu können, wobei die Pathophysiologie weiterhin unklar ist (Schmidt et al. 2008; Reimann et al. 2010; Holmberg et al. 2001). In der Debatte um autonome Symptome bei PSP werden diese von manchen als Ausschlusskriterien für diese Erkrankung gesehen (Holmberg et al. 2001). Ein frühes prominentes Auftreten autonomer Symptome gehört dennoch zu den Ausschlusskriterien einer PSP (Litvan et al. 1996a) und wurde in einer Studie auf einen nicht autonomen Ursprung zurückgeführt (Arena et al. 2016).

In der kardialen MIBG-Szintigraphie stellte sich die sympathische Versorgung des Herzens bei PSP Patienten als unauffällig dar (Yoshita 1998).

1.6.2 Herzfrequenzvariabilität bei Progressiver Supranukleärer Blickparese

Es liegen keine Studien mit vergleichbarer Methodik oder HRV-Parametern bei PSP-Patienten vor. In acht Studien wurden uneinheitliche Werte im Rahmen autonomer Testungen analysiert (Holmberg et al. 2001; Gutrecht 1992; Deguchi et al. 2002; Kikkawa et al. 2003; Sandroni et al. 1991; Schmidt et al. 2008; Kimber et al. 2000; Brefel-Courbon et al. 2000). Die Mehrheit der Studien konnte keine signifikanten Auffälligkeiten bei PSP-Patienten in der kardialen autonomen Testung zeigen (Holmberg et al. 2001; Kimber et al. 2000; Deguchi et al. 2002; Sandroni et al. 1991; Brefel-Courbon et al. 2000). In einer Studie wurde eine geringe kardiale sympathische Dysfunktion gezeigt (Gutrecht 1992), in einer weiteren wurden neben der sympathischen Dysfunktion, prägnante vagale Funktionsstörungen angenommen (Schmidt et al. 2008).

1.7 Ziel der Arbeit

Ziel der Studie ist es, die pathophysiologische Grundlage der gestörten kardialen Innervation bei verschiedenen Parkinson-Syndromen besser zu verstehen und das Wissen über autonome Veränderungen in der Frühphase zu vertiefen. Anhand der HRV als Maß der autonomen kardialen Funktion und der DC als neuen Parameter des vagalen kardialen Profils sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Treten mit dieser Untersuchungstechnik bei den verschiedenen Patientengruppen (IPS, RBD, MSA, PSP) im Vergleich zu gesunden Kontrollen Veränderungen in der HRV und DC auf?
- 2) Gibt es Unterschiede bezüglich HRV und DC zwischen den o. g. Patientengruppen?
- 3) Deuten die Veränderungen auf sympathische, parasympathische oder eine kombinierte Innervationsstörung des Herzens hin?
- 4) Haben die Patienten mit RBD als Vorstufe der IPS und MSA in der Art identische, aber im Ausmaß unterschiedliche („leichtere“) Veränderungen der HRV und DC im Vergleich zu Patienten mit IPS und MSA?

2 Probanden und Methodik

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Marburg am 30.12.2012 genehmigt (Kennzeichnung des positiven Ethikvotums 164/12) und von Januar 2013 bis Oktober 2014 im Fachbereich der Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) durchgeführt.

2.1 Studienkollektiv und Rekrutierung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Spezialambulanzen sowie im Rahmen stationärer Aufenthalte in der Klinik für Neurologie des UKGM. Die gesunde Kontrollgruppe setzte sich aus freiwilligen Versuchsteilnehmern und -teilnehmerinnen zusammen, die sich über Aushänge in der Volkshochschule meldeten.

Allgemein geltende Einschlusskriterien:

- Männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie
- Fähigkeit, Risiken und Komplikationen der Untersuchungen zu verstehen und zu beurteilen

Allgemein geltende Ausschlusskriterien:

- Anamnestische oder klinische Hinweise auf das Vorliegen anderer Ursachen der Erkrankung (bei RBD-, IPS-, MSA- und PSP-Patienten)
- Relevante Herz-Kreislaufkrankungen (Z.n. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz NYHA \geq II, höhergradige kardiale Arrhythmien)
- Alkohol oder Drogenabusus in den letzten 3 Jahren
- Nicht orientierte Patienten, Patienten mit Demenz
- Einnahme von Medikamenten am Tag der Untersuchung, von denen ein Einfluss auf das autonome Nervensystem bekannt ist (insbesondere Nitrate,

Alpha- und, Beta-Rezeptor-Blocker oder -Mimetika, Anticholinergika und Cholinomimetika) sowie dopaminerge Medikamente

- Medizinische Eingriffe und Operationen, welche die autonome Erregung des Herzens beeinflussen, wie implantierte Herzschrittmacher, bilaterale zervikale/thorakale Sympathektomie und Operationen am Herzen

Spezifische Zusatzkriterien der Kontrollgruppe

- Fehlende Hinweise auf RBD, IPS, MSA, PSP

Spezifische Zusatzkriterien der RBD-Patienten:

- Polysomnographischer Nachweis von RBD im Schlaflabor
- Diagnose RBD gemäß den Kriterien der International Classification of sleep disorder (ASDA Criteria 2005)
- Fehlende Hinweise auf IPS, MSA, PSP

Spezifische Zusatzkriterien der IPS-Patienten:

- Diagnose einer Parkinson Erkrankung gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
- Hoehn & Yahr-Stadium ≤ 2
- Erstdiagnose der Parkinson Erkrankung ≤ 24 Monaten
- Fehlende Hinweise auf MSA oder PSP

Spezifische Zusatzkriterien der MSA-Patienten:

- Klinisch wahrscheinliche MSA gemäß der Kriterien (Gilman et al. 2008)
- Kein Hinweis auf IPS oder PSP

Spezifische Zusatzkriterien der PSP-Patienten

- Klinisch wahrscheinliche PSP gemäß den Kriterien (Litvan et.al 1996)
- Kein Hinweis auf IPS oder MSA

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchten wir insgesamt 62 Probanden, von denen 13 aufgrund von Komorbiditäten, die die EKG-Auswertung beeinflussen können, ausgeschlossen wurden. Darunter fallen Z.n. Apoplex, Myo-/perikarditis, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Erregungs(rück)bildungsstörungen im EKG, Schlafapnoe-Syndrom und Diabetes mellitus. Somit konnten wir die Daten von 49 Versuchsteilnehmern und -teilnehmerinnen auswerten, die sich aus 10 gesunden Probanden, je 10 Patienten mit IPS, RBD, MSA und 9 Patienten mit PSP zusammensetzten.

2.2 Versuchsdurchführung und Ablauf

Zur Anonymisierung der Patientendaten und des Datenschutzes erhielten alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen einen numerischen Code.

Die Messungen wurden größtenteils im Universitätsklinikum Marburg durchgeführt. Die Probanden konnten im Hotel übernachten, am Tag der Untersuchung anreisen oder im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes teilnehmen. In einzelnen Fällen führten wir die Untersuchung bei fortgeschrittenem Krankheitsbild betroffener MSA und PSP-Patienten im häuslichen Umfeld durch und bemühten uns um ein möglichst identisches Setting. Die Reise- und Hotelkosten konnten aus Mitteln der Mittelhessischen Medizin-Stiftung am Universitätsklinikum Gießen und Marburg finanziert werden.

Neben schriftlichen Informationen, die wir den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen vorab zukommen ließen, erfolgte vor Beginn der Untersuchung eine ausführliche mündliche Aufklärung über die Studie mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Am Tag der Untersuchung sollten die Probanden seit mindestens 12 Stunden keine Nahrung, Medikamente oder Zigaretten konsumiert haben. Das Trinken von klarem Wasser war gestattet. Die Datenerhebung erfolgte morgens zwischen 7:30 und 11:00 Uhr.

Zunächst erfolgte eine kurze Darstellung des Versuchsablaufes und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Anschließend führten wir eine Anamnese mittels standardisiertem Anamnesebogen und eine körperliche, internistische und neurologische Untersuchung durch. Je nach Probandengruppe mussten die Versuchsteilnehmer sechs bis acht Fragebögen beantworten. In einem abgedunkelten Raum wurde dann nach einer 15-minütigen Ruhephase im Liegen und nach Anlage eines Langzeit-EKGs eine 30-minütige Messung der Herzfrequenz in Ruheposition durchgeführt.

2.3 Fragebögen

Neben einem standardisierten Anamnesebogen ermittelten wir anhand von zehn verschiedenen Fragebögen spezifische klinische Befunde. Bei allen Patienten erhoben wir eine Selbsteinschätzung der Stimmungslage anhand des Beck Depression Inventory (BDI), einen Mini-Mental State Test (MMST) und das Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA) zur Testung höherer kognitiver Funktionen. Eine Einschätzung auf Hinweise einer RBD erfolgte anhand des REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ). Die Hoehn & Yahr-Stadien (H & Y) verwendeten wir für eine klinische Einteilung des IPS, die Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS) und die Parkinson Disease Non-Motor Symptoms Scale (PD NMS) für eine Beurteilung des Parkinson-Syndroms und weiterer nicht-motorischer Symptome. Die Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) wurde für die Klinik der MSA-Patienten angewandt; der Progressive Supranuclear Palsy Progress Score (PSPPRS) und die Frontal Assessment Battery (FAB) dienten zur Charakterisierung der PSP-Patienten.

Das BDI (Beck et al. 1961) ist ein psychologisches Testverfahren, welches zur Erfassung des Schweregrades depressiver Beschwerden dient. Hierbei beurteilt der Patient 21 Testitems und wählt jeweils aus vier vorgegebenen Aussagen, die mit unterschiedlicher Punktzahl bewertet sind, die am ehesten zutreffende aus. Durch

Addition der Werte können zwischen 0 und 63 Punkte erreicht werden. Der BDI eignet sich als valides Screening-Instrument zur Detektion einer Depression bei Parkinson-Patienten; eine hohe Sensitivität wird bei einem Cut-off-Wert von über acht Punkten erreicht (Leentjens et al. 2000). In der S3-Leitlinie Unipolare Depression 2015 werden die Grenzwerte folgendermaßen eingeteilt: < 10 Punkte: keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert; 10-19 Punkte: leichtes depressives Syndrom; 20-29 Punkte: mittelgradiges depressives Syndrom; ≥ 30 Punkte: schweres depressives Syndrom (DGPPN et al. 2015).

Der MMST (Folstein et al. 1975) dient einer Abschätzung höherer kognitiver Defizite. Es werden Aufgaben zur Testung kognitiver Funktionen wie Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechnen, Sprache, Lesen, Schreiben und Zeichnen, sowie visokonstruktiver Fertigkeiten gestellt. Es können zwischen 0 bis 30 Punkte erreicht werden. Der Test ist weit verbreitet und wird von der Movement Disorder Society Task Force als Demenz-Screening-Test bei Parkinson-Patienten empfohlen (Dubois et al. 2007). Eine Punktzahl von 27-30 entspricht einer normalen kognitiven Funktion. 21-26 Punkte weisen auf eine leichte, 11-21 Punkte auf eine mäßig kognitive Beeinträchtigung und >10 Punkte auf eine schwere Form hin. Da leichte kognitive Einschränkungen im MMSE nur unzureichend erkannt werden, soll ergänzend das MoCA durchgeführt werden (Hoops et al. 2009).

Das MoCA (Nasreddine et al. 2005) kann als Screening-Instrument für leichte kognitive Beeinträchtigungen angewendet werden. Es werden Aufmerksamkeit und Konzentration, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, konzeptuelles Denken, Rechnen und Orientierung getestet, wobei eine maximale Punktzahl von 30 erreicht werden kann. Ein Ergebnis von ≥ 26 Punkten wird als normal betrachtet. Das MoCA ist auch bei Parkinson-Patienten ein geeignetes Testinstrument (Dalrymple-Alford et al. 2010).

Die klinische Einteilung der motorischen Symptome des Parkinson-Syndroms erfolgte nach der Hoehn & Yahr-Skala (Goetz et al. 2004). Sie bietet eine grobe Orientierung der klinischen Beeinträchtigung und gliedert sich in fünf Stadien.

Stadium I ist durch eine einseitige Symptomatik mit körperlich geringen funktionalen Einschränkungen gekennzeichnet. Stadium II zeichnet sich durch eine beidseitige oder axiale Beteiligung aus. Im Stadium III kommt es zu Haltungsinstabilität. Stadium IV entspricht einem körperlich stark eingeschränkten Patienten, der noch ohne Hilfe laufen oder stehen kann, während im Stadium V der Patient auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig ist.

Zur Klassifikation der RBD wurde der RBDSQ verwendet (Stiasny-Kolster et al. 2007). Hierbei werden 13 Ja/Nein-Fragen zum Schlafverhalten des Patienten gestellt und die zutreffenden Antworten als Punkte addiert. Es können zwischen 0 und 13 Punkte erreicht werden, wobei bei ≥ 5 Punkten mit hoher Sensitivität von einer RBD ausgegangen werden kann. Der Bogen ist vom Patienten selbst auszufüllen, es dürfen aber auch Angaben vom Ehepartner mit einbezogen werden, da dem Patienten die nächtlichen Symptome oft nicht bewusst sind.

Die UPDRS ist ein 6-teiliger Frage- und Untersuchungsbogen zur Verlaufsbeurteilung des IPS und gilt als valide und reliabel (Ramaker et al. 2002). Wir führten Teil I-III bei allen Patienten durch. Dabei umfasst Teil I die Bereiche kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung, Teil II Aktivitäten des täglichen Lebens und Teil III die Ausprägung motorischer Symptome. Pro Item werden 0 bis 4 Punkte vergeben. 0 Punkte entsprechen einem physiologischen Normalbefund, 4 Punkte dagegen stärkster Beeinträchtigung. Aufsummiert können 0 bis 16 Punkte in Teil I, 0 bis 52 in Teil II und 0 bis 108 Punkte in Teil III erlangt werden.

Die PD NMS (Chaudhuri et al. 2007) besteht aus 30 Ja/Nein-Fragen, die Störungen des autonomen Systems wie die Funktion des Gastrointestinaltraktes, Wasserlassens, orthostatische Dysregulation, Sexualfunktion, Gedächtnis und Aufmerksamkeit, Stimmung und Kognition, Schmerzen und Gewichtsverlust sowie Schlaf und Müdigkeit abdecken. Eine hohe Punktzahl korreliert mit einem fortgeschrittenen H & Y-Stadium.

Der PSPRS (Golbe und Ohman-Strickland 2007) besteht aus 28 Items. Dabei werden sechs Kategorien wie die tägliche Aktivität, Verhalten, bulbäre und okuläre Symptome, Motorik und Gang mit 0 bis 2 bzw. 0 bis 4 Punkten bewertet. Es sind 0 bis 100 Punkte erreichbar. Er eignet sich zur klinischen Verlaufsbeobachtung und als Prognoseparameter bei PSP-Patienten.

Die FAB (Dubois et al. 2000) besteht aus sechs Tests und stellt ein reliables und valides Testinstrument für Exekutivstörungen dar. Die Items umfassen Konzeptualisierung, mentale Flexibilität, motorische Programmierung wie die Luria Handsequenz (Faust – Kante – Flach), Interferenzanfälligkeit, Verhaltenshemmung und Autonomie gegenüber externen Stimuli. Es werden für jedes Item 0 (schlechte/keine Ausführung der geforderten Aufgabe) bis 3 (gute Ausführung der Aufgabenstellung) Punkte vergeben. Es können 0 bis 18 Punkte erreicht werden. Ab ≤ 12 Punkten kann auf eine Beeinträchtigung des Frontalhirns geschlossen werden.

Die UMSARS (Wenning et al. 2004) beinhaltet vier Bereiche. Teil I befasst sich mit Einschränkungen im täglichen Leben, Teil II mit einer Untersuchung des motorischen Systems, im III. Teil wird das autonome System anhand einer orthostatischen Testung untersucht und im IV. Teil wird eine Einstufung auf einer Skala zur krankheitsbedingten Einschränkung im Alltag gefordert. In den ersten beiden Teilen werden 0 bis 4 Punkte je nach Schweregrad pro Item vergeben, es kann eine Gesamtzahl von 48 (I) bzw. 56 (II) erreicht werden. In Teil 3 werden ein Abfall des systolischen Blutdrucks $> 30\text{mmHg}$ bzw. des diastolischen Blutdrucks $> 15\text{mmHg}$ durch

orthostatische Testung als auffällig gewertet. In Teil IV wird der Patient entsprechend seiner vorliegenden Selbstständigkeit oder Hilfsbedürftigkeit in seinem Alltag einer von fünf Stufen zugewiesen (1 = komplett unabhängig, 5 = komplett auf Hilfe angewiesen). Die UMSARS gilt als valides und reliables Testinstrument für MSA Patienten.

Alle Patienten wurden mit einem standardisierten Anamnesebogen befragt. Dabei wurde neben allgemeinen Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Diagnose und Medikamentenplan eine genaue Krankheits-, Sozial- und Familienanamnese erhoben sowie eine differenzierte vegetative Anamnese inklusive einer Schlafanamnese vorgenommen. Weiterhin wurden die Messung der Vitalparameter und eine allgemeine internistische und neurologische Untersuchung durchgeführt.

2.4 Holter-EKG Messgerät

Zur Datenerhebung verwendeten wir ein 7 adriges 3-Kanal Langzeit-Elektrokardiogramm (Getemed CardioMem® CM 3000 SMA) in Holter-EKG-Position. Die bei 128 Hz digitalisierten EKG-Daten der Messung wurden anschließend durch Prof. Dr. Bauer mit Hilfe der Software CardioDay® prozessiert (Detektion der R-Zacken zur Identifizierung der RR-Intervalle sowie Erkennen von Artefakten und Extrasystolen) und verblindet ausgewertet.

2.5 Methoden zur Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität

Die Auswertung der klassischen HRV-Messdaten bezieht sich auf die 1996 veröffentlichten Standards (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Das Verfahren zur Berechnung der DC sowie die Abbildungen beziehen sich auf die 2006 von Bauer und Kollegen veröffentlichte Arbeit (Bauer et al. 2006a).

Grundlage der Messdaten bildet das Aufzeichnen der Herzaktion durch ein EKG über fünf Minuten (Kurzzeitmessungen) oder 24 Stunden (Langzeitmessungen).

Daraus können die Intervalle jeder R-Zacke zur jeweils nächsten als sogenannte RR- oder auch Normal-zu-Normal (NN)-Intervalle bestimmt und daraus ein RR-Intervall Tachogramm erstellt werden. Das physiologische Variieren von Schlag zu Schlag macht die HRV aus. Zur weiteren Auswertung muss das EKG-Signal von Extrasystolen bereinigt werden. Es können zeitliche, geometrische und frequenzbasierte Methoden sowie nichtlineare Verfahren wie die phasengleichgerichtete Signalmittelung angewandt werden.

2.5.1 Zeitbasierte Auswerteverfahren

Zeitbasierte Auswerteverfahren werden in statistische und geometrische Verfahren unterschieden.

2.5.2 Statistische Auswerteverfahren

Die MHR, gemessen in Millisekunden, kann als gemittelter Wert der Herzaktionen pro Minute bestimmt werden. Die SDNN beinhaltet alle zyklischen Fluktuationen und beschreibt damit die Gesamtvariabilität in der gemessenen Zeit pro Millisekunde. Ihre quantitative Aussage ist jedoch eingeschränkt, da sie abhängig von der Dauer der EKG-Aufzeichnung ist. Aus ihr können weitere Parameter abgeleitet werden. Die RMSSD ist ein Indikator der Kurzzeitvariabilität in Millisekunden.

2.5.3 Geometrische Auswerteverfahren

Der HRVI ist das Integral der Dichtefunktion, geteilt durch das Maximum der Dichtefunktion, welches der Anzahl aller RR-Intervalle, dividiert durch das Maximum der Dichteverteilung, entspricht. Hierbei wird die Gesamtvariabilität abgebildet. Der Wert ist besonders stabil gegenüber Artefakten.

2.5.4 Frequenzbasierte Auswertung

Mithilfe der frequenzbasierten Auswertung lässt sich ein Signal in seine Frequenzanteile zerlegen. Die im EKG periodisch auftretenden Schwankungen der

Herzfrequenz bestehen aus unterschiedlichen Frequenzanteilen. Diese werden unterschiedlichen Einflüssen auf den Körper, z. B. durch das autonome Nervensystem vermittelt, zugeordnet. Mit Hilfe einer Fast-Fourier Transformation kann ein RR-Intervall-Tachogramm eines digitalen EKG-Signals in eine bildliche Darstellung verschiedener Frequenzspektren umgewandelt werden. Das Frequenzspektrum hat eine Gesamtpower von $\leq 0,4$ Hz und wird in definierte Frequenzbereiche (vgl. s. o.), die HF (0.15-0.4 Hz), LF (0.04-0.15 Hz) und VLF (0.003-0.04), eingeteilt. Die Frequenzspektren werden in Millisekundenquadrat (ms^2) angegeben. Das Verhältnis vom LF-Band zum HF-Band wird als LF/HF ratio angegeben. Die HF und LF können zudem als normierte Werte H_n und L_n angegeben werden. Diese Parameter stellen einen relativen Wert zum Gesamtspektrum abzüglich der VLF dar.

2.5.5 Phase Rectified Signal Averaging

Das PRSA stellt ein phasengleichgerichtetes Signalmittelungsverfahren zur Quantifizierung quasi-periodischer Signale dar und eignet sich somit als nichtlineares Verfahren für die Auswertung eines EKGs (Bauer et al. 2006b). Hierbei wird die Modulationsfähigkeit der Herzfrequenz quantifiziert. Entsprechende Kennwerte stellen die Dezelerationskapazität (DC) für die Entschleunigung bzw. Akzelerationskapazität (AC) für die Beschleunigung dar. Die DC wird als Marker parasympathischer Modulation am Herzen gesehen. Die Auswertetechnik birgt den Vorteil, dass nicht-periodische Anteile des Signals eliminiert werden, wodurch das PRSA robust gegen Artefakte und Extrasystolen ist. Für die Berechnung der von uns verwendeten DC als Parameter für vagale Modulation aus EKG-Messdaten erfolgt eine Auswertung in mehreren Schritten.

- 1) Zunächst werden die RR-Intervalle einer EKG-Aufzeichnung bestimmt und in ein Tachogramm eingetragen.

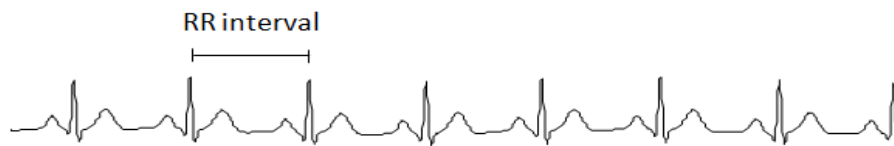


Abbildung 1: Markiertes RR-Intervall eines EKG.

- 2) Aus dem Tachogramm werden alle RR-Intervalle, die länger als das vorausgegangene Intervall sind, als sogenannte Ankerpunkte definiert, wobei eine Verlängerung von mehr als 5% als Artefakt gedeutet und eliminiert wird.

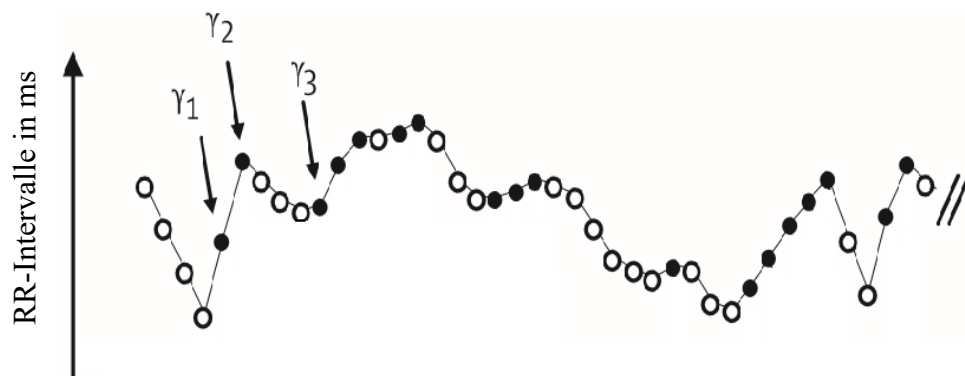


Abbildung 2: Intervalltachogramm der RR-Intervalle. Die schwarz markierten Ankerpunkte entsprechen jeweils den Intervallen, die länger als das vorausgehende sind. Modifiziert nach: Bauer et al. 2006a.

Um diese Ankerpunkte werden jeweils Segmente gleicher Größe definiert, die anhand der niedrigsten erkennbaren Frequenz festgelegt werden. Benachbarte Ankerpunkte können sich überschneidende Segmente aufweisen.

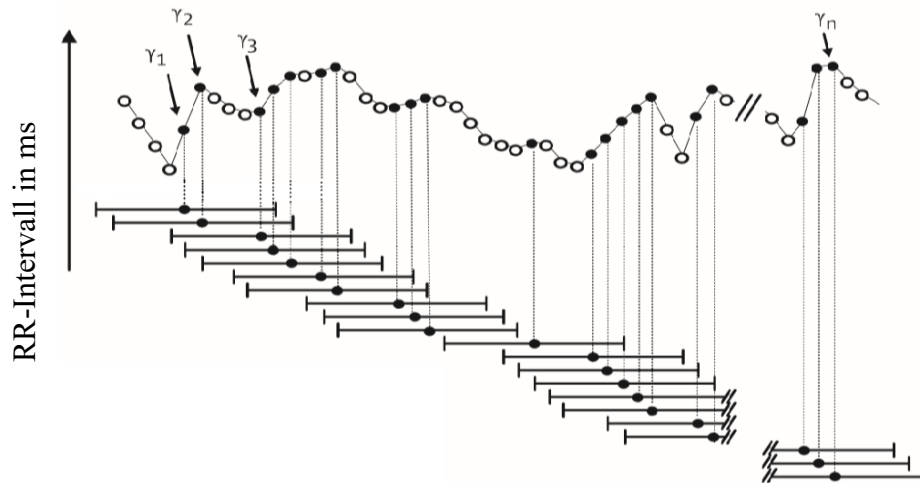


Abbildung 3: Definition identischer Segmente um die definierten Ankerpunkte. Modifiziert nach Bauer et al. 2006a.

- 3) Es erfolgt eine Gleichausrichtung aller Segmente entlang ihrer Ankerpunkte als sogenannte Phase rectification.

- 4) Durch eine Mittelung aller Signale durch die Übereinanderlagerung an den Ankerpunkten entsteht das sogenannte PRSA-Signal $X(i)$.

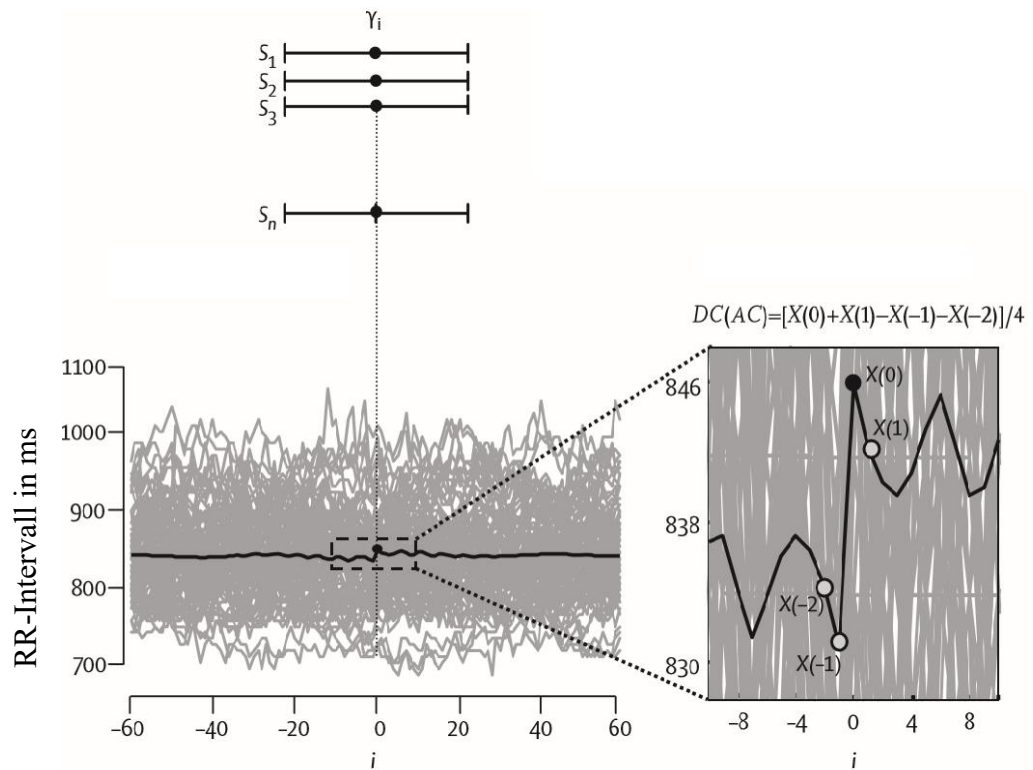


Abbildung 4: Phase rectification. Durch Signalmittelung entsteht das PRSA Signal. Modifiziert nach Bauer et al. 2006a.

- 5) Eine Berechnung der DC wird wie folgt durchgeführt:

$$DC = [X(0) + X(1) - X(-1) - X(-2)] / 4$$

Der zentrale Kurvenumschlag der daraus entstehenden Kurve entspricht der durchschnittlichen DC des Herzens innerhalb eines RR-Intervalls.

2.6 Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die Fragebögen und demographischen Daten werteten wir deskriptiv aus. Für die HRV-Messdaten sowie das Alter führten wir mit der Software R Version 3.2.0 „*Full of Ingredients*“ (2015) eine nicht-parametrische Testung mittels Kruskal-Wallis-Test und post-hoc einen Dunn-Bonferroni-Test zum paarweisen Vergleich durch. Zur graphischen Darstellung verwendeten wir gruppierte Boxplots. Das Signifikanzniveau legten wir auf $p \leq 0,05$ fest.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Alle hier genannten Daten beziehen sich auf Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen. Die demographischen Daten und Ergebnisse sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Hierbei konnte ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Es gingen dabei Daten von 10 Kontrollpersonen, 10 RBD-, 10 IPS-, 10 MSA- und 9 PSP-Patienten in die statistische Auswertung ein. Das Geschlechtsverhältnis zeigte einen überwiegenden Männeranteil; dabei lag in den Gruppen der Kontrollpersonen und der RBD- sowie IPS-Patienten ein identisches Geschlechtsverhältnis von 80% männlichen Studienteilnehmern vor, während in den Gruppen der MSA- und PSP-Patienten ein im Vergleich dazu geringerer männlicher Teilnehmeranteil (70% bzw. 55%) vertreten war. Der Altersdurchschnitt variierte zwischen den einzelnen Gruppen um bis zu 12 Jahre. Mit durchschnittlich 56 Jahren stellten hierbei die an MSA-Erkrankten das jüngste Patientenkollektiv dar. Der höchste Altersmittelwert fand sich mit 68 Jahren dagegen bei den PSP-Patienten. Es zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen PSP- und MSA-Patienten ($p < 0,001$), zwischen IPS- und PSP-Patienten ($p < 0,05$) sowie zwischen MSA-Patienten und der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Der BMI unterschied sich nicht signifikant im Vergleich der fünf Gruppen.

Tabelle 1: Soziodemographische Daten der Untersuchungsteilnehmer

	K (n = 10)	RBD (n = 0)	IPS (n = 10)	MSA (n = 0)	PSP (n = 9)
Geschlecht (m:w)	8:2	8:2	8:2	7:3	5:4
Alter in Jahren	64 [±5,3]	63 [±6,0]	58 [±9,1]	56 [±7,1]*	68 [±7,9]#§
Erkrankungsdauer in Jahren	n.a.	4,9 [±3,6]	1,5 [±0,3]	3,9 [±2,3]	3,9 [±1,7]
BMI (kg/m²)	26,9 [±3,7]	26,2 [±2,9]	26,8 [±4,86]	28,9 [±7,17]	25,1 [±7,9]

Werte [± Standardabweichung]. K = Kontrollgruppe, n = Anzahl, n.a. = not available, * $p < 0,05$ verglichen mit K, # $p < 0,05$ verglichen mit IPS, § $p < 0,01$ verglichen mit MSA.

Die Ergebnisse der Fragebögen sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Bei allen Gruppen wurde ein vollständiger Datensatz erhoben.

Tabelle 2: Ergebnisse der Fragebögen

	K (n = 10)	RBD (n = 10)	IPS (n = 10)	MSA (n = 10)	PSP (n = 9)
BDI	1,6 [±1,6]	8,9 [±7,4]	4,9 [±4,7]	14,5 [±12,9]	13,4 [±5,7]
MoCA	27,7 [±1,8]	28,2 [±1,2]	27,3 [±1,6]	26 [±4,1]	22,4 [±3,8]
MMST	29 [±0,9]	29,7 [±0,5]	29,7 [±0,7]	29,1 [±1,5]	27,5 [±2,4]
H & Y	n. a.	n. a.	1,2 [±0,4]	n. a.	n. a.
RBDSQ	0,6 [±0,7]	10,4 [±1,5]	3,9 [±3,3]	6,4 [±3,3]	2,3 [±1,0]
UPDRS Gesamt	0,8 [±1]	6,9 [±7,74]	18,6 [±10,8]	61 [±19,4]	56 [±25,6]
UPDRS Teil I	0,5 [±0,7]	1,6 [±1,6]	0,3 [±0,7]	1,9 [±1,2]	3,4 [±2,7]
UPDRS Teil II	0,1 [±0,5]	2,3 [±3,7]	4,9 [±3,3]	22 [±9,6]	21 [±9,3]
UPDRS Teil III	0,2 [±0,5]	2,4 [±3,2]	12,5 [±6,8]	39,7 [±14,9]	31,4 [±15,3]
PDNMS	1,9 [±1,1]	9,3 [±3,6]	5,6 [±4,0]	11,5 [±3,3]	11,78 [±2,4]
FAB	18 [±7,9]	n. a.	n. a.	n. a.	12 [±2,8]
PSPRS	0,6 [±7,9]	n. a.	n. a.	n. a.	42 [±12,0]
UMSARS	1 [±1,4]	n. a.	n. a.	48,1 [±16,8]	n. a.
Teil I & II					
UMSARS Teil I	0,8 [±1,3]	n. a.	n. a.	22,7 [±8,3]	n. a.
UMSARS Teil II	0,1 [±0,3]	n. a.	n. a.	24,5 [±9,4]	n. a.
UMSARS Teil III auffällig n%	0	n. a.	n. a.	50%	n. a.
UMSARS IV	0,9 [±10,3]	n. a.	n. a.	3 [±1,2]	n. a.

Werte mit [± Standardabweichung]. K = Kontrollgruppe, BDI= Beck Depression Inventory, MoCA= Montreal-Cognitive-Assessment, MMST= Mini-Mental State Test, H & Y= Stadium nach Hoehn & Yahr, RBDSQ= REM Sleep Behavior Disorder

Screening Questionnaire, UPDRS= Unified Parkinson Disease Rating Scale, PD NMS= Parkinson Disease Non-Motor Symptoms Scale, FAB = Frontal Assessment Battery, PSPRS= Progressive Supranuclear Palsy Progress Score, UMSARS= Unified Multiple System Atrophy Rating Scale.

Im BDI schätzten sich Patienten mit MSA und PSP stärker von depressiven Symptomen betroffen ein; sie erzielten einen Summenwert der gemäß den oben genannten Leitlinien einem leichten depressiven Syndrom entspricht. Die Gruppe der RBD-Patienten war mehr betroffen als die Patienten mit IPS sowie die Kontrollpersonen und erreichte den Cut-off-Wert für Depressionen bei Parkinson-Patienten. Im MoCA zeigte sich bei den PSP-Patienten eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit (22,4 Punkte), während in den übrigen Gruppen Normwerte vorliegen. In der Auswertung des MMST wiesen die Ergebnisse auf eine normale kognitive Funktion aller Teilnehmer und Teilnehmerinnen hin.

Acht der IPS Patienten befanden sich im Stadium I und zwei im Stadium II nach H & Y. Im RBDSQ waren die RBD-Patienten mit durchschnittlich 10 Punkten am stärksten betroffen, gefolgt von den MSA-Patienten, die ebenfalls eine Punktzahl oberhalb des Cut-off-Wertes für eine RBD erzielten. Im UPDRS erreichten die an MSA Erkrankten die höchste Gesamtpunktzahl mit 61 Punkten von 176 möglichen in Teil I, II und III; nachfolgend waren die an PSP Erkrankten mit 56 Punkten am deutlichsten betroffen, während die IPS-Patienten 18,6 Punkte, die RBD-Patienten 6,9 Punkte und die Kontroll-Probanden 0,8 Punkte erreichten. Ein ähnliches Verhältnis spiegelte sich auch in den Teilen II und III der UPDRS zwischen den Gruppen wieder. In der PDNMS erreichten die MSA- und PSP-Patienten die höchsten Werte gefolgt von RBD-Patienten, deren Summenwert über dem der IPS-Patienten lag. In PSP-spezifischen Fragebögen erlangten die PSP-Patientengruppe 12 Punkte im FAB und 42 Punkte in der PSPRS. Im UMSARS erreichten die MSA-Patienten im Teil I und II 48 Punkte. Im dritten Teil des UMSARS wiesen 50% der Patienten

mit MSA orthostatische Auffälligkeiten im Sinne eines Blutdruckabfalls um >30 mmHg systolisch bzw. >15mmHg diastolisch auf.

3.2 Ergebnisse der Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Aus den gemessenen EKG-Aufzeichnungen konnten elf HRV-Parameter mittels oben beschriebener Methode analysiert werden. Im Vergleich der fünf Gruppen untereinander zeigten sich bezüglich der DC als auch des HRVI signifikante Unterschiede. Im Vergleich der einzelnen Gruppen wies die DC der PSP-Patienten und MSA-Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede auf. Die DC der IPS-Patienten und PSP-Patienten unterschied sich ebenfalls signifikant. Die HRV-Werte zeigten signifikante Differenzen zwischen den PSP-Patienten und der Kontrollgruppe.

Tabelle 3: HRV-Kennwerte

	K (n = 10)	RBD (n = 10)	IPS (n = 10)	MSA (n = 10)	PSP (n = 9)	p-Wert
MHR	60,59 [±6,65]	61,1 [±16,2]	63,92 [±15,48]	65,41 [±10,13]	74,34 [±14,06]	0.09
SDNN	57,93 [±24,31]	67,75 [±77,17]	86,23 [±88,74]	43,94 [±18,66]	40,20 [±21,85]	0.42
RMSSD	39,61 [±18,98]	92,41 [±147,55]	109,33 [±179,81]	46,68 [±27,79]	40,08 [±23,03]	0.94
HRVI	29,08 [±14,07]	17,92 [±7,67]	24,77 [16,93]	19,89 [±5,70]	13,8 [±5,43]*	0.04
HF	234,38 [±223,36]	660,31 [±978,7]	4217,72 [±9114,41]	270,76 [±323,43]	371,98 [±402,21]	0.87
HF_n	0,24 [±0,17]	0,38 [±0,2]	0,46 [±0,28]	0,41 [±0,12]	0,39 [±0,17]	0.21
LF	1406,81 [±1752,36]	1909,4 [±5142,02]	1049,65 [±1666,09]	237,44 [±356,28]	290,66 [±401,16]	0.07
LF_n	0,73 [±0,23]	0,58 [±0,23]	0,50 [±0,31]	0,45 [±0,21]	0,44 [0,26]	0.08
VLF	1015314 [±212346]	982462 [±469690]	1046262 [±522396]	907442 [±314050]	727535 [±285248]	0.22
DC	9,66 [±4,67]	5,85 [±2,43]	7,55 [±2,48]	3,82 [±1,38]*	3,19 [±2,77]*#	< 0.001

Mittelwerte der ermittelten HRV-Kennwerte; alle Werte mit [± Standardabweichung]. * $p < 0,05$ verglichen mit K, # $p < 0,05$ verglichen mit IPS. MHR= Mittlere Herzfrequenz, SDNN= Standardabweichung der NN-Intervalle, RMSSD Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle, HRVI= Herzratenvariabilitäts-Index, HF= high frequency, HF_n= high frequency in normalized units, LF= low frequency, LF_n= low frequency in normalized units, VLF= very low frequency, DC= Dezelerationskapazität, K= Kontrollgruppe, RBD= REM- Schlaf-Verhaltensstörung, MSA= Multisystematrophie, PSP= Progressive Supranukleäre Blickparese.

3.2.1 Mittlere Herzfrequenz

Beim Vergleich der MHR ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Gruppen. Tendenziell wiesen die atypischen Parkinsonsyndrome eine im Vergleich zu den anderen Gruppen höhere MHR auf; hierbei besonders die Gruppe der PSP-Patienten mit einer durchschnittlichen MHR von 74 bpm gegenüber 60 bpm der Kontrollpatienten. Die geringste MHR weisen die RBD-Patienten auf.

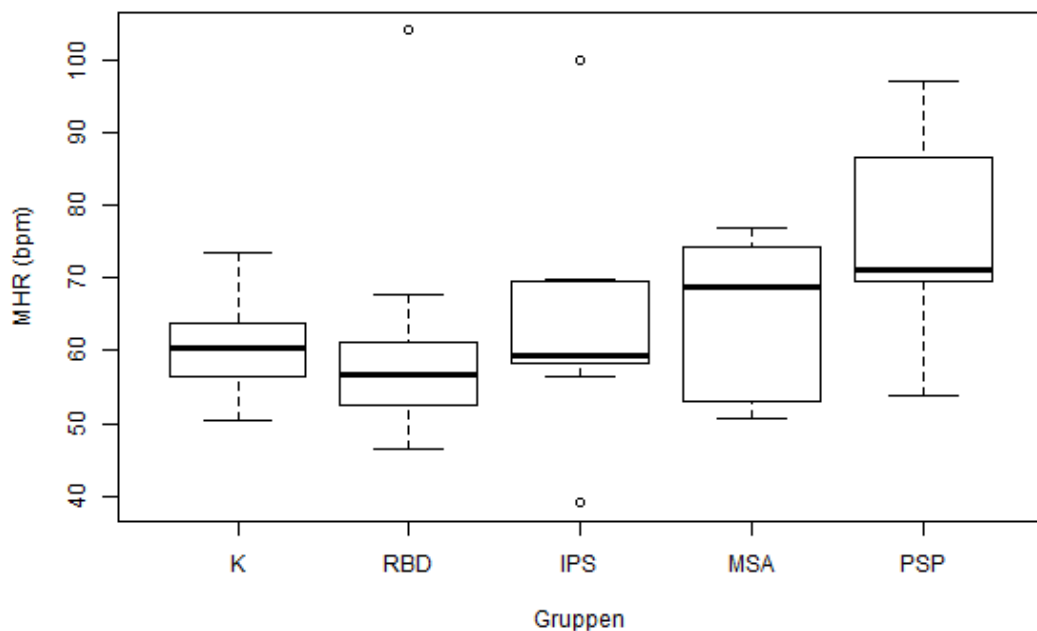


Abbildung 5: Boxplot der MHR. Die y-Achse entspricht der Herzfrequenz pro Minute. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.2 Standardabweichung der NN-Intervalle

Es konnte kein signifikanter Unterschied der SDNN zwischen den fünf Gruppen festgestellt werden. Tendenziell zeigten die Gruppen der Patienten niedrigere Werte als die Kontrollen. Insbesondere die Daten der PSP-Patienten waren erniedrigt.

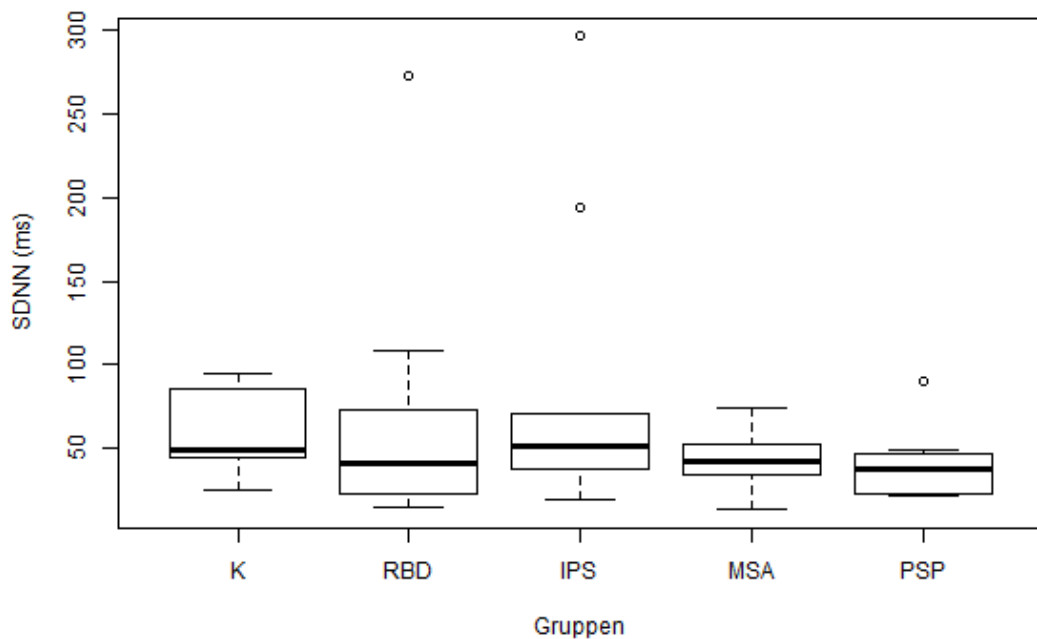


Abbildung 6: Boxplot der SDNN. Die y-Achse entspricht der SDNN in ms. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.3 Quadratwurzel des quadrierten Mittelwertes der Summe aller Differenzen sukzessiver RR-Intervalle

Es konnte kein signifikanter Unterschied der RMSSD zwischen den fünf Gruppen festgestellt werden. Die Werte der RBD-Patienten wiesen eine hohe Streuung auf.

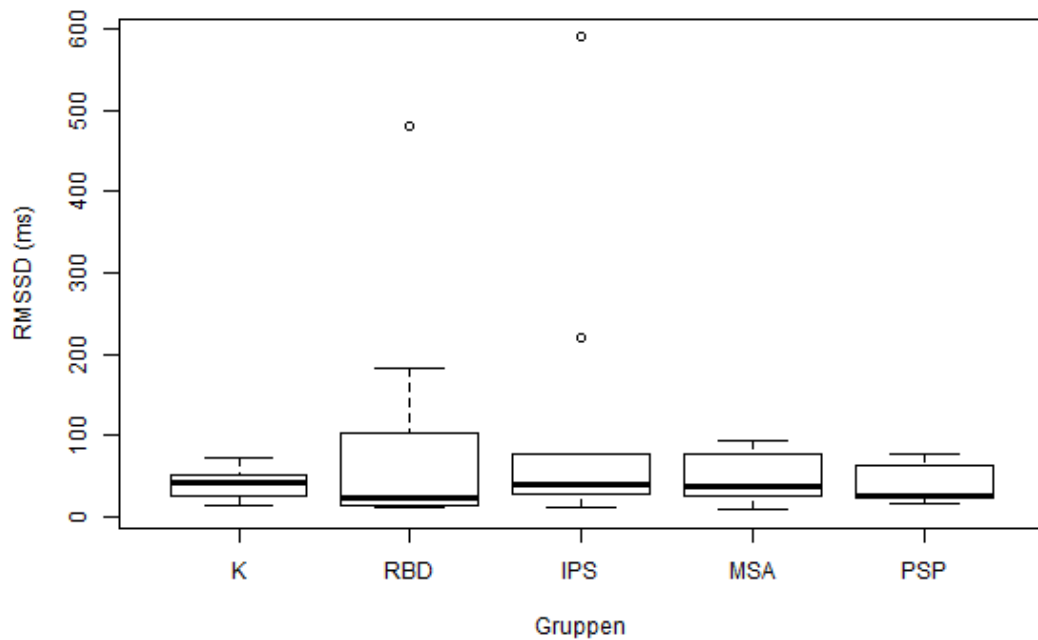


Abbildung 7: Boxplot der RMSSD. Die y-Achse entspricht der RMSSD in ms. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.4 Herzratenvariabilitäts-Index

Die Analyse des HRVI ergab zwischen den fünf Gruppen signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$). In der post-hoc Analyse zeigten die PSP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Werte. Die Werte der Kontroll-Probanden lagen durchschnittlich über denen der Patientengruppen. Die PSP-Patienten wiesen die geringsten Werte auf. Die Werte der RBD-Patienten lagen unter denen der IPS- und MSA-Patienten.

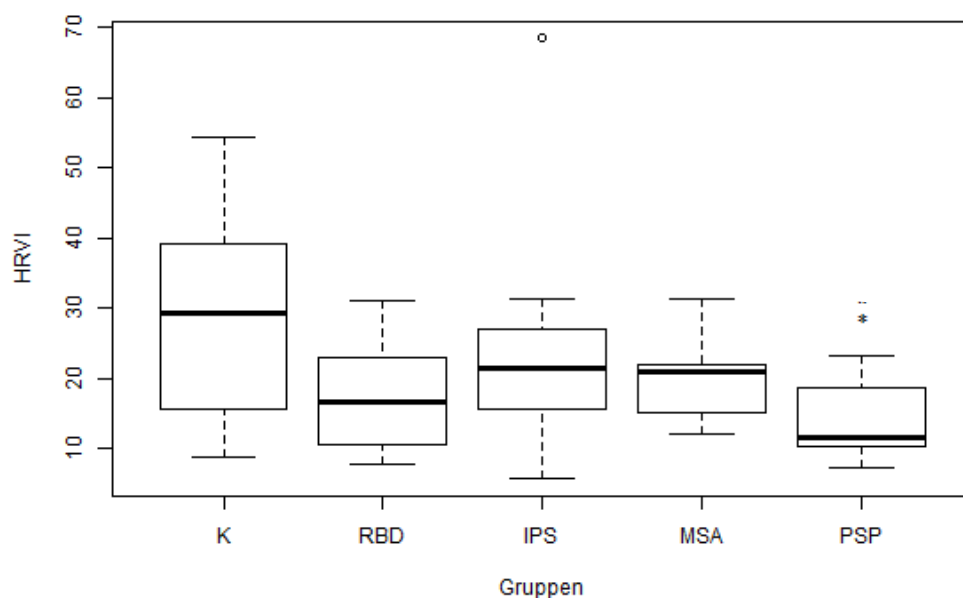


Abbildung 8: Boxplot des HRVI. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände. * $p < 0,05$ verglichen mit K.

Tabelle 4: p-Werte des HRVI der fünf Patientengruppen

	K	RBD	IPS	MSA
RBS	0,29138275			
IPS	1	1		
MSA	0,98320799	1	1	
PSP	0,01156796	1	0,37080144	0,92823796

K= Kontrollgruppe, RBD= REM- Schlaf-Verhaltensstörung, MSA= Multisystematrophie, PSP= Progressive Supranukleäre Blickparese.

3.2.5 High Frequency

Bezüglich der HF konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den fünf Gruppen festgestellt werden.

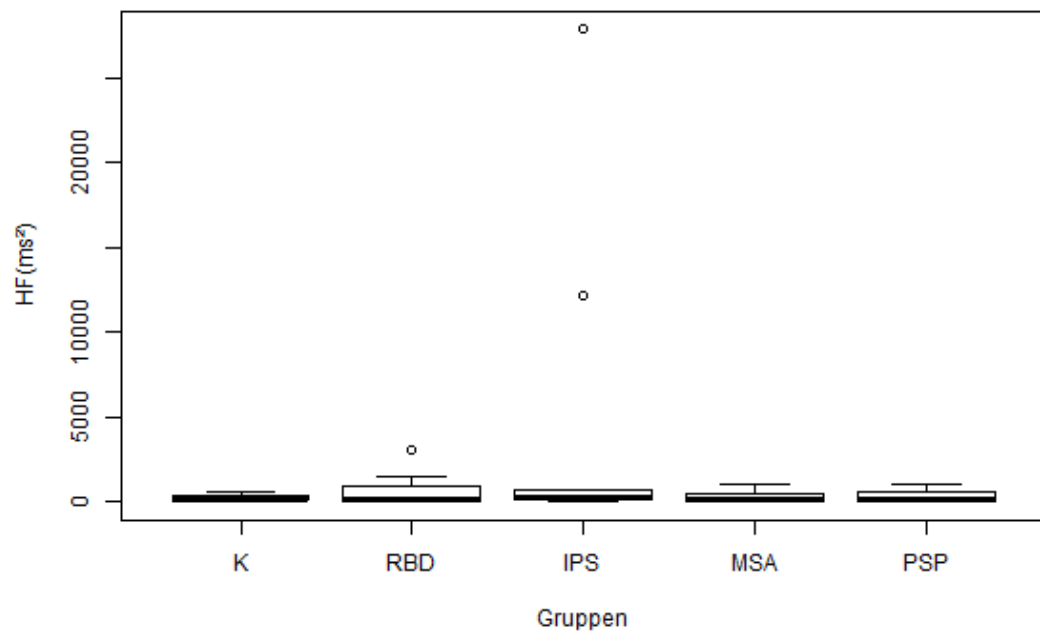


Abbildung 9: Boxplot der HF. Die y-Achse entspricht dem Frequenzbereich der HRV in ms². Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.6 Normierte High Frequency

Es konnte kein signifikanter Unterschied der HF_n zwischen den fünf Gruppen festgestellt werden. Die Daten der Patientengruppen waren im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe höher.

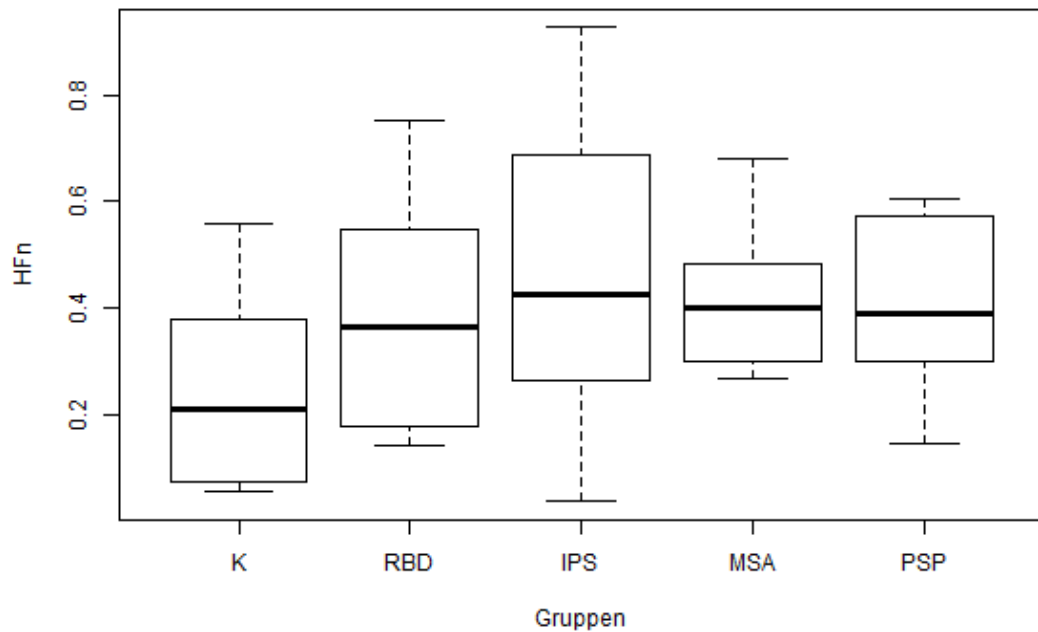


Abbildung 10: Boxplot der HF_n. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.7 Low Frequency

Die LF wies im Vergleich der fünf Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Tendenziell wiesen die Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine eingeschränkte LF auf; hier insbesondere die atypischen Parkinson-Syndrome.

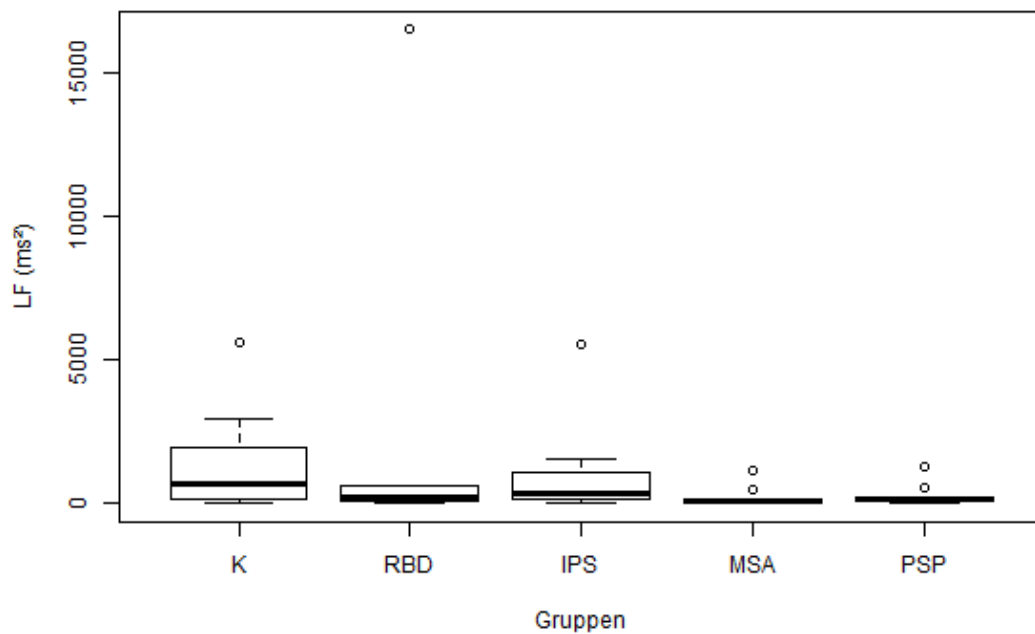


Abbildung 11: Boxplot der LF. Die y-Achse entspricht dem Frequenzbereich der HRV in ms². Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.8 Normierte Low Frequency

Es konnte kein signifikanter Unterschied der LFn zwischen den fünf Gruppen festgestellt werden. Die Werte der Patienten waren gegenüber denen der Kontrollgruppe erniedrigt.

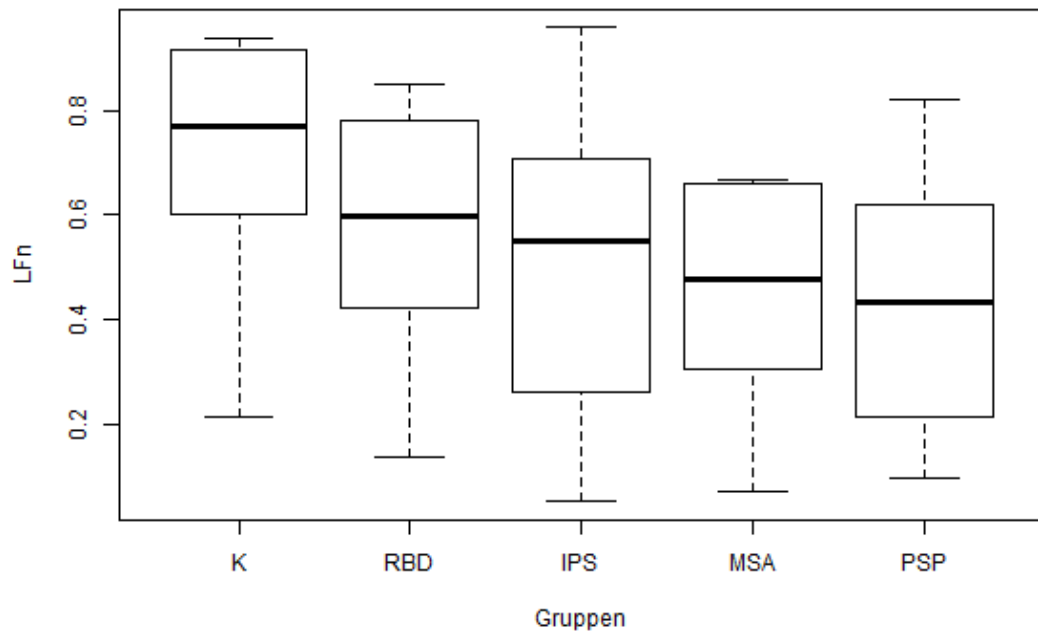


Abbildung 12: Boxplot der LFn. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.9 LF/HF ratio

Die LF/HF ratio zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den fünf Gruppen. Die Daten aller Patienten waren im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt.

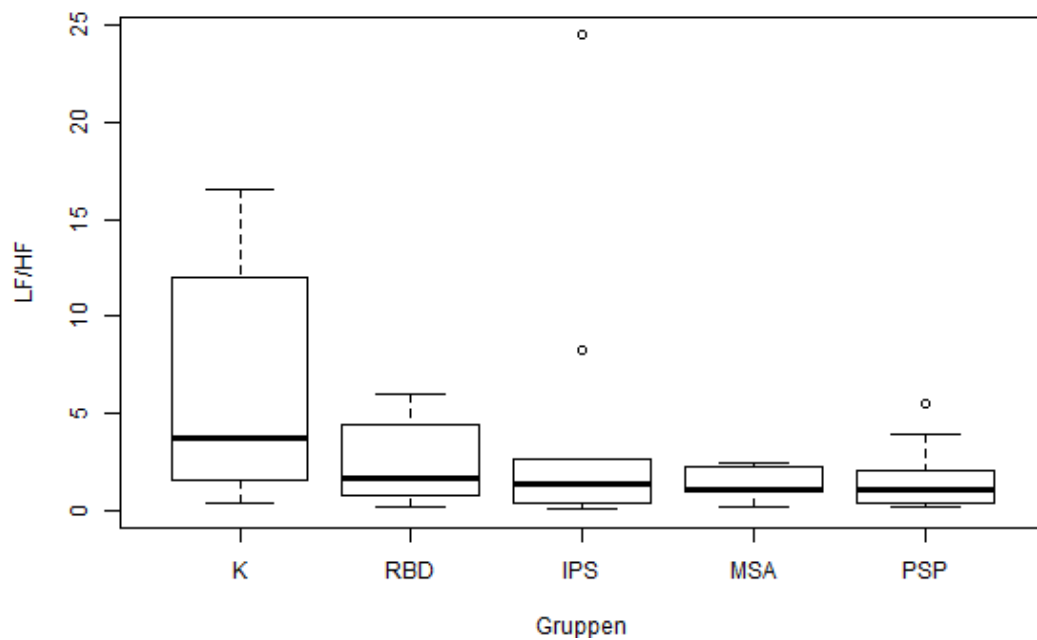


Abbildung 13: Boxplot der LF/HF ratio. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.10 Very Low Frequency

Bezüglich der VLF konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den fünf Gruppen festgestellt werden. Im Vergleich zu den anderen Gruppen lag die VLF der PSP-Patientengruppe niedriger.

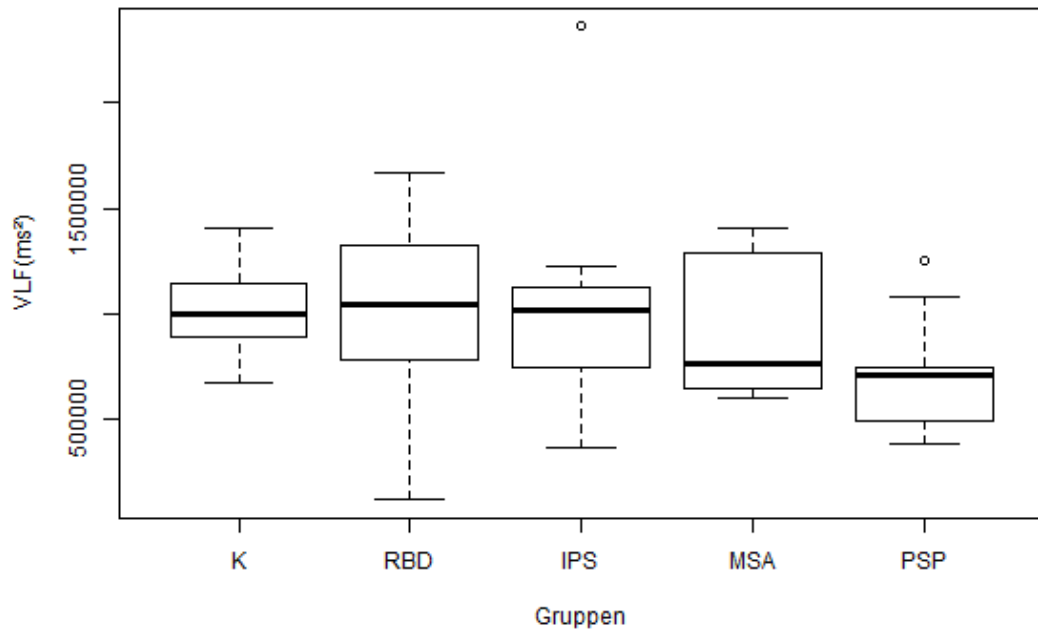


Abbildung 14: Boxplot der VLF. Die y-Achse entspricht dem Frequenzbereich der HRV in ms². Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände.

3.2.11 Dezelerationskapazität

Die DC zeigte signifikant Unterschiede ($p \leq 0,05$) zwischen den fünf Gruppen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den PSP-Patienten sowie der Kontrollgruppe und den MSA-Patienten. Weiterhin bestanden signifikante Unterschiede zwischen Parkinsonpatienten und Patienten mit PSP. Dabei zeigte die Kontrollgruppe die höchste DC. Die geringste DC zeigten die atypischen Parkinson Syndrome, insbesondere die PSP-Patienten.

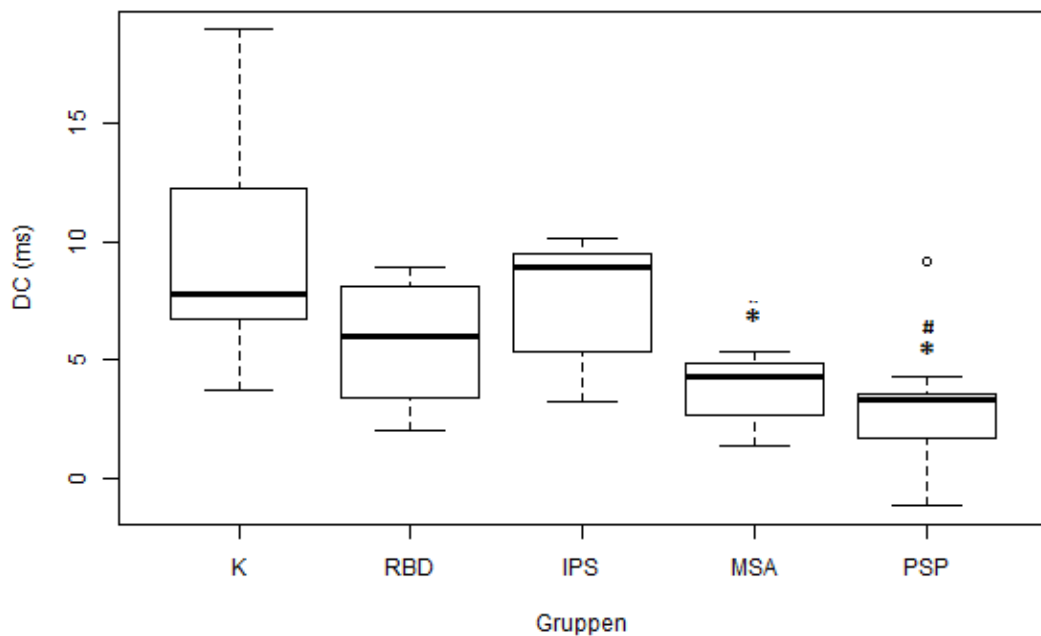


Abbildung 15: Boxplot der DC. Die y-Achse entspricht den Absolutwerten der Dezelerationskapazität in ms. Schwarze Linie: Median. Box: mittlere 50% der Daten. Whiskers: mittlere 95% der Daten. Kreise: Probanden, deren Werte 1,5-fach größer sind als die Quartilsabstände. * $p < 0,05$ verglichen mit K. # $p < 0,05$ verglichen mit IPS.

Tabelle 5: p-Werte der DC der fünf Patientengruppen

	K	RBD	IPS	MSA
RBD	0,0679373151			
IPS	1	1		
MSA	0,010170753	1	0,068563595	
PSP	0,003271638	0,627870853	0,024822050	1

K= Kontrollgruppe, RBD= REM- Schlaf-Verhaltensstörung, MSA= Multisystematrophie, PSP= Progressive Supranukleäre Blickparese.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die HRV bei Patienten mit IPS, RBD, MSA und PSP sowie gesunden Kontrollpersonen in einer 30-minütigen Ruhe-EKG-Messung mittels Holter-Monitoring analysiert. Es erfolgte die Berechnung zeitbasierter (MHR, SDNN, RMSSD), geometrischer (HRVI) und frequenzbasierter (LF, LFn, HF, HFn, LF/HF Ratio) Parameter sowie der DC.

In der Auswertung zeigten die DC und der HRVI signifikante Unterschiede zwischen den fünf Gruppen. Im paarweisen Vergleich konnten wir signifikante Unterschiede der DC zwischen Kontrollen und MSA-, Kontrollen und PSP-, sowie IPS- und PSP-Patienten nachweisen. Außerdem bestanden signifikante Unterschiede des HRVI zwischen Kontrollen und PSP-Patienten.

4.1 Probanden

Aufgrund der Seltenheit der atypischen Parkinson-Syndrome wurde die Fallzahl der einzelnen Probandengruppen niedrig angesetzt. Bei den PSP-Patienten konnte diese nicht ganz erreicht werden (neun statt zehn Patienten). Entsprechend ist eine eingeschränkte statistische Aussage zu erwarten. Der Altersunterschied zwischen den vier Patientengruppen und der Kontrollgruppe war signifikant (*Tabelle 1*) und limitiert die Aussage der Daten, da die HRV und die DC im Alter abnehmen (Abhishekh et al. 2013; Umetani et al. 1998; Antelmi et al. 2004; Kantelhardt et al. 2007). Patienten mit MSA waren signifikant jünger bzw. PSP-Patienten signifikant älter als die Kontrollgruppe. Die MSA-Patienten als jüngste Probandengruppe und die durchschnittlich 12 Jahre älteren PSP-Patienten wiesen gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduzierte Werte der DC auf. Ein mögliches Überschätzen der vegetativen Veränderung bei PSP-Patienten bzw. ein Unterschätzen bei MSA-Patienten wäre aufgrund der Altersstruktur möglich. Da sich das mittlere Erkrankungs-

alter bei MSA-Patienten mit 54 Jahren (Marti et al. 2003) von dem der PSP-Patienten mit 60-65 Jahren (Burn und Lees 2002) um mehrere Jahre unterscheidet, war das Angleichen der Altersstruktur der fünf Gruppen erschwert. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer beider atypischen Parkinson-Syndrome war jedoch mit 3,9 Jahren äquivalent. Die Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen unterschied sich; die Kollektive der atypischen Parkinson-Syndrome wiesen in unserer Studie einen höheren Frauenanteil auf. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch diese Geschlechterverteilung ist nicht auszuschließen, da Studien bei jüngeren Frauen erniedrigte HRV- und DC-Werte im Vergleich zu gleichaltrigen Männern zeigten. Jedoch wurde eine Angleichung der HRV-Werte zwischen den Geschlechtern im höheren Alter festgestellt (Zhao R. et al. 2015; Umetani et al. 1998; Antelmi et al. 2004; Stein et al. 1997). Der BMI kann einzelne HRV-Parameter beeinflussen, war aber zwischen den von uns untersuchten Probandengruppen nicht signifikant unterschiedlich (Karason et al. 1999).

Eine Differenzierung der klinischen Unterformen der IPS-, MSA-, und PSP-Patienten wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt. In der Literatur sind zwischen den MSA-Subtypen geringe Unterschiede der kardialen autonomen Dysfunktion gezeigt worden (Schmidt et al. 2008). Beim IPS zeigte die HRV Unterschiede zwischen dem akinetischen-rigiden-Typ und dem Tremodominanz-Typ, wobei Patienten vom akinetisch-rigiden-Typ eine eingeschränkte LF aufweisen, die als Zeichen einer gestörten Baroreflexmodulation gedeutet werden (Solla et al. 2015).

Zur Sicherung der Diagnose eines IPS, einer MSA oder PSP ist zudem post mortem eine neuropathologische Untersuchung erforderlich. Da für unsere Studie eine klinische Diagnosestellung angewandt wurde, ist eine mögliche Fehldiagnose nicht gänzlich auszuschließen (Hughes und et al. 1992; Nath 2001). Es erfolgte keine weitere Differenzierung von IPS-Patienten, die eine Parkinsonmedikation einnahmen, gegenüber bisher unbehandelten IPS-Patienten. Zahlreiche Studien sprechen jedoch gegen eine Beeinflussung der autonomen Funktion durch eine dopaminerge

Medikation (Friedrich et al. 2008; Devos et al. 2003; Brisinda et al. 2014; Goldstein et al. 2000; Ludwig et al. 2007).

Begleiterkrankungen, die mit den Einschlusskriterien vereinbar sind, wurden in der Analyse nicht näher berücksichtigt.

4.2 Methodik

Zur Beurteilung kardialer Innervationsstörungen eignet sich die HRV als indirekte Methode im klinischen Setting (Bauer et al. 2006a). In vielen Studien zur HRV wurden die Parameter im Rahmen einer autonomen Reflextestung erhoben. Um die Einflüsse durch willentliche Aktivität und die Erfordernisse physischer und psychischer Arbeit zu minimieren, da diese die intrinsischen autonomen Schwankungen überdecken können, führten wir eine Ruhemessung durch. Sie ist in der Einfachheit ihrer Durchführung einer autonomen Testung überlegen. Mit einer 30-minütigen Messung können alle gängigen Normwerte der HRV mit Ausnahme der ultra low frequency (ULF) aufgezeichnet werden; zudem ist diese Zeitspanne im klinischen Alltag praktikabel. Zusätzliche Faktoren wie Alter und Geschlecht lassen die Werte stark variieren und erschweren die Interpretation der Messdaten wie bereits oben beschrieben (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996; Sandercock 2007).

Während bei einem Großteil der Patienten die Messung in unserem Klinikum stattfand, erfolgte sie bei einigen schwer betroffenen Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom in deren häuslichem Umfeld. Hierbei haben wir uns um ein identisches Setting bemüht, um die Einwirkung von Umwelteinflüssen sowie emotionalen Faktoren zu minimieren (Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996).

Durch die Karenz von Nahrung und Medikamenteneinnahme am Tag der Untersuchung, sollte deren Wirkung auf das vegetative Nervensystem kontrolliert bzw. minimiert werden. Weitere Faktoren wie die körperliche Fitness, der zirkadiane

Rhythmus, der Hormonhaushalt und die Atemfrequenz können die Modulation individuell beeinflussen (Antelmi et al. 2004; Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology 1996). Entsprechende Daten wurden nicht erhoben.

4.3 Ergebnisse

In unserer Studie zeigte die DC signifikante Unterschiede zwischen den fünf Gruppen (Tabelle 3). Im Vergleich zur Kontrollgruppe, lag bei den PSP- und MSA-Patienten eine signifikante Verminderung der DC vor (Tabelle 5). Damit liegt ein Hinweis auf eine kardiale autonome Funktionsstörung bei PSP- und MSA-Patienten vor. Die Dezelerationskapazität stellt nach Bauer und Kollegen vor allem ein Maß der vagalen kardialen Modulation dar (Bauer et al. 2006a). Demnach zeigen die Ergebnisse unserer Studie eine parasympathische Funktionsstörung bei PSP- und MSA-Patienten. Von den weiteren HRV-Parametern zeigte in unserer Studie der HRVI signifikante unterschiedliche Werte (Tabelle 4). Die hierbei niedrigeren Werte der PSP-Gruppe gegenüber den Kontrollprobanden entsprechen einer reduzierten Gesamtvariabilität der HRV bei der PSP.

Die Studienlage bezüglich der HRV bei verschiedenen Parkinson-Syndromen beziehungsweise der RBD ist sehr uneinheitlich, da jeweils unterschiedliche Parameter und nicht standardisierte Messbedingungen in die Analysen eingehen. Die Aussagen und Interpretation dieser Daten sind zum Teil widersprüchlich. Die DC wurde bisher in keiner Studie im Zusammenhang mit einem Parkinson-Syndrom analysiert; die Datenlage ist dahingehend völlig unklar. Erschwerend kommt hinzu, dass die altersabhängigen Referenzwerte kaum vergleichbar sind, weshalb absolute Werte in der Diskussion nicht berücksichtigt werden (Sandercock 2007; Bonne-meier et al. 2003; Pikkujamsa et al. 1999).

4.3.1 Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung

In unserer Studie zeigten die IPS- und RBD-Patienten gegenüber den Kontrollprobanden keine signifikant unterschiedlichen Werte der HRV. Zudem lagen die Daten der RBD-Patienten in ihrer Ausprägung nicht regelhaft zwischen denen der Kontrollprobanden und des IPS. Die SDNN und HRVI als Index der Gesamtvariabilität zeigten in unseren Daten beim IPS und der RBD lediglich eine nicht signifikante Verminderung. In einer retrospektiven Studie, in der eine Reduktion der HRV bei RBD nachgewiesen wurde, zeigte sich diese unabhängig davon, ob die RBD im Verlauf in eine α -Synukleinopathie überging (Postuma et al. 2015). In einer prospektiven Kohortenstudie mit RBD-Patienten zeigten sich keine mit der Entwicklung eines IPS assoziierten Veränderungen spektraler oder zeitlicher HRV-Parameter (Jain et al. 2012). Dem entgegen stehen zahlreiche Studien, in denen verminderte Herzfrequenzparameter mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines IPS einhergingen bzw. mit einer RBD- oder IPS-Erkrankung assoziiert waren (Alonso et al. 2015; Valappil et al. 2010; Postuma et al. 2010; Brisinda et al. 2014; Solla et al. 2015; Haapaniemi et al. 2001).

Eine kardiale autonome Dysfunktion ist laut Postuma und Kollegen ein mit der Pathogenese der RBD vergesellschafteter Prozess und besteht unabhängig davon, ob eine spätere Konversion in ein IPS stattfindet (Postuma et al. 2010). Sowohl beim IPS als auch bei der RBD liegt eine postganglionäre sympathische Störung der Innervation am Herzen vor (vgl. 1.4.1; 1.3.1) Die kardiale sympathische Innervationsstörung in der MIBG-Szintigraphie korreliert jedoch nicht mit kardialen autonomen Funktionsstörungen bei IPS-Patienten (Haensch et al. 2009).

Unsere Daten zeigten keinen Hinweis auf eine signifikante, messbare Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems am Herzen der RBD- und IPS-Patienten.

4.3.2 Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Multisystematrophie

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der DC bei MSA-Patienten als Zeichen einer verminderten vagalen Modulationsfähigkeit. Weitere vagal modulierte Parameter sowie Zeichen einer Verminderung sympathischer Modulationsfähigkeit konnten nicht gezeigt werden.

Die Klinik der MSA ist durch autonome Störungen gekennzeichnet (Gilman et al. 2008) und eine präganglionäre sympathische Innervationsstörung am Herzen ist nachgewiesen (vgl. 1.5.1). Kardiovagale Funktionsstörungen bei MSA-Patienten werden auf einen Zelluntergang im Bereich des ventrolateralen Nucleus ambiguus zurückgeführt (Benarroch et al. 2006). Bezüglich der Daten zur HRV bei MSA-Patienten zeigen verschiedene Studien mehrheitlich ein verändertes Profil der Parameter, die je nach Autorengruppe als vornehmlich sympathische (Abele et al. 2004; Brisinda et al. 2014; Druschky et al. 2000) oder parasympathische Störungen (Holmberg et al. 2001; Bordet et al. 1996) interpretiert werden.

Veränderungen der HRV zeigen sich bei der MSA gemäß Literaturangaben bereits früh und unabhängig von der Krankheitsdauer, während sie sich beim IPS und der PSP erst später und in geringerem Ausmaß manifestieren (Kitae et al. 2001; Holmberg et al. 2001). In der Studie von Holmberg und Kollegen zeigte sich in der Testung vagal vermittelter autonomer Reflexe eine Funktionsstörung bei MSA-Patienten, während sich die Reflextestung bei PSP- und auch IPS-Patienten unauffällig darstellte. Dementgegen ist die Reduktion der DC in unserer Studie bei den PSP-Patienten stärker als bei den MSA-Patienten ausgeprägt.

4.3.3 Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Progressiver Supranukleärer Blickparese

Eine signifikante autonome Dysfunktion im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf der PSP-Erkrankung wurde mittels kardiovaskulärer autonomer Testung nachgewiesen (Schmidt et al. 2008). Hierbei zeigten sich dem Parasympathikus zugeordnete Parameter in der kardiovaskulären autonomen Reflextestung bei Patienten mit PSP im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert, jedoch nicht von IPS-Patienten differenzierbar. Das untersuchte PSP-Patientenkollektiv war bezüglich der Altersstruktur und der Erkrankungsdauer mit den PSP-Patienten unserer Studie vergleichbar. Die von Schmidt und Kollegen gezeigte autonome Funktionsstörung stünde in Einklang mit der als vagal interpretierten reduzierten DC der PSP-Patienten unserer Studie. Eine weitere Studie zur autonomen Reflextestung zeigte ebenfalls reduzierte vagale Parameter der PSP-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden (Schmidt et al. 2009). Weitere dem Parasympathikus zugeordnete Parameter zeigen in unserer Auswertung jedoch keine signifikante Veränderung gegenüber den Kontrollprobanden.

Die DC der IPS-Patienten zeigt in unserer Studie signifikante Unterschiede gegenüber den PSP-Patienten; nicht jedoch im Vergleich zu den MSA-Patienten. Des Weiteren zeigten unsere Ergebnisse einen reduzierten HRVI bei PSP-Patienten. Der Parameter entspricht einer erniedrigten Gesamtvariabilität.

Eine Störung der sympathischen Modulationsfähigkeit bei an PSP-Erkrankten wird in Studien zur kardialen Reflextestung postuliert (Schmidt et al. 2009; Gutrecht 1992). Jedoch ließ sich durch pharmakologische Testung weder eine zentrale adrenerge Funktionsstörung zeigen (Pellecchia et al. 2006), noch konnte in der MIBG-Szintigraphie ein peripherer sympathischer Degenerationsprozess am Herzen nachgewiesen werden (Yoshita 1998).

Einschränkend ist zu sagen, dass die Mehrheit der Studien zur Testung bei PSP-Patienten keine signifikanten kardiovaskulären autonomen Funktionsstörungen zeigten (Holmberg et al. 2001; Kimber et al. 2000; Deguchi et al. 2002; Sandroni et al. 1991; Brefel-Courbon et al. 2000). Als Ursache für eine Verminderung der HRV im fortgeschrittenen Stadium der PSP-Erkrankung wird von den Autoren einer anderen Studie eine axiale motorische Einschränkung angenommen, die eine Auswirkung auf die Atemfrequenz und das Tidalvolumen haben und damit die Modulation der HRV beeinflussen könnte (Brefel-Courbon et al. 2000).

Des Weiteren wiesen die PSP-Patienten eine Erhöhung der MHR im nicht signifikanten Maße auf. Eine schnelle Herzfrequenz kann zu einer Reduktion der HRV beitragen, da kürzere Abstände zwischen den einzelnen Herzschlägen eine geringere Variationsbreite der Herzfrequenz zulassen (McCraty und Shaffer 2015). Da eine reduzierte Aktivität des Parasympathikus mit einer Beschleunigung der Herzfrequenz einhergeht (Palatini und Julis 1999; McCraty und Shaffer 2015), stünde diese Tendenz mit der Reduktion der DC als Zeichen verminderter vagaler Modulationfähigkeit im Einklang.

4.3.4 Dezelerationskapazität als vagales Maß und Interpretation der Herzfrequenzvariabilität

Der neue Parameter DC ist ein integrales Maß sämtlicher periodischer Prozesse und bildet die Entschleunigungskapazität des Sinusrhythmus ab. Eine Verlangsamung der Herzfrequenz wird über den Nervus vagus vermittelt (Standish et al, 1994). Eine direkte und separate Darstellung der parasympathischen und sympathischen Nervenaktivität auf das Herz ist im klinischen Setting nicht möglich; laut Bauer und Kollegen könnte die DC die vagale Modulation jedoch annähernd darstellen (Bauer et al 2006a). In mathematischen Modellberechnungen kann eine Korrelation der DC und HF mit der parasympathischen Aktivität eindeutig gezeigt werden. Allerdings muss an dieser Stelle auch auf eine maßgebliche Beeinflussung der Ergebnisse durch die basale Herzfrequenz hingewiesen werden, die die klare Zuordnung

der DC als vagaler Parameter verschieben kann (Pan et al. 2016). Der Einfluss der Herzfrequenz auf die Interpretation der Frequenzparameter zeigt sich auch in klinischen Studien. So wird der LF unter Ruhebedingungen und bei langsamer Herzfrequenz als vagaler Index diskutiert (Platasa und Gal 2006). Das variierende klinische Setting der o.g. Studienliteratur, welches sich auf die Herzfrequenz in unterschiedlichem Maße auswirken kann, ist in dem Kontext ein möglicher Erklärungsansatz für die widersprüchlichen Ergebnisse (vgl. 1.3.2, 1.4.2, 1.5.2, 1.6.2) der HRV-Parameter der jeweiligen Arbeiten.

Während sich in unseren Daten die DC bei den atypischen Parkinson-Patienten hochsignifikant reduziert zeigt, spiegelt sich dies nicht in den weiteren dem Parasympathikus zugeordneten Parametern wieder (HF, RMSSD). Ein möglicher Ansatz wäre die große interindividuelle Variabilität der HRV einzelner Probanden (Hapaniemi et al. 2001), die bei einer kleinen Fallzahl wie in unserer Studie ins Gewicht fällt. Hieraus ergibt sich die Fragestellung, ob die DC entgegen den herkömmlichen HRV-Parametern eine höhere Sensitivität aufweist. Entsprechend muss die Korrelation der DC gegenüber anderen vagalen HRV-Parametern anhand größerer Fallzahlen überprüft werden.

Anzumerken ist des Weiteren, dass in der Studie von Bauer und Kollegen die DC ein prognostischer Marker hinsichtlich der Mortalität bei Patienten nach Herzinfarkt darstellt. Eine Erniedrigung der DC und der Gesamtvariabilität geht mit einer erhöhten Mortalität einher (Bauer et al. 2006a; Dekker und et al 1997; Tsuji und et al 1994). Hinsichtlich dessen sollten Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom eine kardiologische Anbindung erhalten.

Während die pathophysiologische Bedeutung der reduzierten DC und der weiteren HRV-Parameter noch nicht abschließend geklärt ist, reiht sich die Abnahme der kardialen autonomen Modulationsfähigkeit bei atypischen Parkinsonerkrankungen,

die sich in unserer Studie anhand der DC und HRVI darstellen lässt, in das große Spektrum von Erkrankungen ein, die das autonome Nervensystem betreffen.

4.4 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen ein unerwartetes autonomes Profil der PSP-Patienten. Die signifikante Reduktion der DC bei Patienten mit PSP und MSA weisen auf eine ausgeprägte autonome Dysfunktion hin, die klinisch insbesondere für die MSA, jedoch bislang nicht für die PSP charakteristisch ist. Eine Differenzierung zwischen RBD- und IPS-Patienten konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden. Auch ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen RBD- und IPS-Patienten gegenüber den Kontrollprobanden.

In Hinblick auf ein autonomes Screening mittels HRV-Messung können mit dieser Methode derzeit keine eindeutigen Aussagen über das Risiko, an einer alpha-Synukleinopathie zu erkranken, getroffen werden. Die Patientengruppen, welche sich signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden, waren jeweils bereits im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Für ein präziseres Verständnis wären longitudinale Messungen der DC, insbesondere bei RBD-Patienten, wichtig, um den Verlauf autonomer Veränderungen bei der Entwicklung in eine alpha-Synukleinopathie mitzuverfolgen.

Gemäß der Studienliteratur entspricht die DC einer verminderten vagalen Modulation bei MSA- und PSP-Patienten. Die bisherige Datenlage zur HRV liefert bei Parkinson-Syndromen allgemein widersprüchliche Ergebnisse. Eine sichere Korrelation der DC mit herkömmlichen HRV-Parametern muss in weiteren Studien untersucht werden und in unterschiedlichen Settings verglichen werden.

Die signifikanten Werte der DC in Verbindung mit dem einfachen nicht-invasiven Messverfahren lässt ungeachtet der genauen Zuordnung eines physiologischen oder autonomen Korrelates jedoch die Aussage zu, dass die generelle Modulationsfähigkeit des Herzens sowohl bei PSP- als auch MSA-Patienten eingeschränkt ist.

Die Bedeutung autonomer Störungen muss in Hinblick auf eine geminderte Lebensqualität (Chaudhuri 2006 Lancet, Duncan 2013 MD) und erhöhte Mortalität (Fanciulli und Wenning 2015; Goldstein 2015; Devos et al. 2003) betont werden. Somit sollten autonome Störungen bei diesen Patientengruppen weiter in den Fokus gestellt werden und eine Testung des autonomen Nervensystems einen verbindlichen Teil der Diagnostik darstellen.

Zusammenfassung

Autonome Störungen gehören zum Spektrum nicht-motorischer Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Sie können den motorischen Symptomen um Jahre vorausgehen und sind in Hinblick auf die frühzeitige und akkurate Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms von besonderem Interesse. Des Weiteren treten sie auch bei Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) auf, von denen im Verlauf über 80% eine alpha-Synukleinopathie entwickeln (Schenck et al. 2013). Zu den alpha-Synukleinopathien gehören u.a. das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) und die Multisystematrophie (MSA). Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist wie die MSA ein atypisches Parkinson-Syndrom, wird jedoch den Tauopathien zugeordnet.

Die Art und Ausprägung der autonomen Dysfunktion unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Parkinson-Syndromen. Eine autonome Dysfunktion ist charakteristisch für MSA-Patienten im Gegensatz zu Patienten mit PSP. Bei Patienten mit IPS liegt der szintigraphische Nachweis einer kardialen postganglionären sympathischen Denervation vor (Postuma et al. 2015; Orimo et al. 1999), während bei Patienten mit MSA präganglionäre sympathische Strukturen betroffen sind (Orimo et al. 2001).

Die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bietet eine nicht-invasive und kostengünstige Messmethode, die autonome Modulation der Herzfrequenz und damit kardiale Innervationsstörungen abzubilden. Die Dezelerationskapazität (DC) ist ein relativ neuer Parameter der Herzfrequenz mit hoher Sensitivität und wird als Maß parasympathischer Modulation der Herzfrequenz angesehen (Bauer et al. 2006a).

In der vorliegenden Studie wurde die HRV bei Patienten mit verschiedenen Parkinson-Syndromen zum weiteren Verständnis der kardialen autonomen Veränderungen

verglichen. Hierfür erfolgte eine Messung mittels Holter-Monitoring über 30 Minuten in Ruhe bei IPS- (n=10), RBD- (n=10), MSA- (n=10) und PSP-Patienten (n=9), die mit einer Kontrollgruppe (n=10) sowie untereinander verglichen wurden. Es wurden zeitbasierte, geometrische und frequenzbasierte Parameter der HRV sowie die DC anhand eines phasengleichgerichteten Signalmittlungsverfahrens ausgewertet.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich eine signifikante Reduktion der DC der Patienten mit MSA und PSP im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Des Weiteren zeigten Patienten mit PSP gegenüber den Patienten mit IPS eine signifikante Reduktion der DC. Zudem zeigte sich ein Parameter der Gesamtvariabilität signifikant reduziert bei Patienten mit PSP im Vergleich zu gesunden Probanden. Zwischen Kontrollen und RBD- bzw. IPS-Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Interpretation der HRV-Parameter ist in der Literatur widersprüchlich und pathophysiologisch nicht ausreichend verstanden. Unsere Daten zeigen eine verminderte Modulationsfähigkeit der Herzfrequenz bei Patienten mit MSA als Zeichen autonomer Dysfunktion, passend zu den klinischen Charakteristika dieser Erkrankung. Eine hochsignifikant eingeschränkte Modulationsfähigkeit der Herzfrequenz zeigt sich überraschenderweise auch bei Patienten mit PSP als Zeichen einer autonomen Funktionsstörung am Herzen. Angesichts dieser Daten sollte die Analyse kardialer autonomer Störungen Eingang in die klinische Diagnostik sämtlicher Parkinson-Syndrome finden.

Abstract

Autonomic disturbances as part of the spectrum of non-motor-symptoms are common in Parkinson's disease. They are brought into focus as they can develop prior to the characteristic motor-symptoms to potentially predict the future development of Parkinson's disease and support the accuracy of the diagnosis. They occur also in patients with REM sleep behaviour disorder (RBD), thereof more than 80% convert into an alpha-synucleinopathy (Schenck et al. 2013). Alpha-synucleinopathies include i.a. Parkinson's disease (IPS) and multiple system atrophy (MSA). However progressive supranuclear palsy (PSP), an atypical parkinsonian syndrome just as MSA, is identified as tauopathy.

The appearance and intensity of autonomic disturbances varies in different parkinsonian syndromes. While autonomic failure is not a characteristic feature of PSP, it is in MSA. Szintigraphic proof of myocardial postganglionic sympathetic denervation can be seen in early stage IPS (Postuma et al. 2015; Orimo et al. 1999), whereas preganglionic structures are affected in MSA (Orimo et al. 2001).

Assessment of heart rate variability (HRV) is a non-invasive, cost-effective method to quantify autonomic modulation of heart frequency, and hence disturbances of cardiac innervation. The deceleration capacity (DC) is a relatively new parameter of high sensitivity referring to the vagal modulation of heart frequency (Bauer et al. 2006a).

In this study we compared HRV in different parkinsonian syndromes to gain further insight of cardiac autonomic changes. Therefore patients with IPS (n=10), RBD (n=10), MSA (n=10) and PSP (n=9) and healthy controls (n=10) underwent 30 minutes of Holter monitoring at rest. Time-based (MHR, SDNN, RMSSD), geometrical (HRVI) and frequency based (LF, LFn, HF, HF_n, LF/HF Ratio) parameters were evaluated as well as the DC through phase-rectified signal averaging.

DC was significantly lower in patients with MSA and PSP compared to healthy controls. Significant reduction of the DC was also seen in patients with PSP compared to patients with IPS. HRVI was reduced in patients with PSP. There were no significantly different HRV data in patients with IPS and RBD compared to controls.

Interpretations of HRV measurements are sometimes contradictory in literature and the corresponding pathophysiology is poorly understood.

Our study shows limited capability of the modulation of heart frequency in patients with MSA compatible to their clinical characteristics. Our data as well show a strongly limited capacity to modulate heart frequency in patients with PSP indicating cardiovascular autonomic dysfunction. Therefore testing for cardiac autonomic disturbances should be part of clinical diagnostics in different parkinsonian syndromes.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische Daten der Untersuchungsteilnehmer	34
Tabelle 2: Ergebnisse der Fragebögen.....	34
Tabelle 3: HRV-Kennwerte.....	37
Tabelle 4: p-Werte des HRVI der fünf Patientengruppen.....	41
Tabelle 5: p-Werte der DC der fünf Patientengruppen	49
Abbildung 1: Markiertes RR-Intervall eines EKG.....	29
Abbildung 2: Intervalltachogramm der RR-Intervalle.	29
Abbildung 3: Definition identischer Segmente um die definierten Ankerpunkte..	30
Abbildung 4: Phase rectification	31
Abbildung 5: Boxplot der MHR.....	38
Abbildung 6: Boxplot der SDNN.	39
Abbildung 7: Boxplot der RMSSD.	40
Abbildung 8: Boxplot des HRVI.	41
Abbildung 9: Boxplot der HF.	42
Abbildung 10: Boxplot der HFn.....	43
Abbildung 11: Boxplot der LF.....	44
Abbildung 12: Boxplot der LFn.	45
Abbildung 13: Boxplot der LF/HF ratio.....	46
Abbildung 14: Boxplot der VLF.....	47
Abbildung 15: Boxplot der DC.	48

Literaturverzeichnis

Abele, M.; Klockgether, T.; Wullner, U. (2004): Spectral analysis of heart rate variability in multiple system atrophy and unexplained sporadic ataxia. In: *Journal of Neurology* 251 (7), S. 894–895.

Abhishekh, H. A.; Nisarga, P.; Kisan, R.; Meghana, A.; Chandran, S.; Trichur, R.; Sathyaprabha, T. N. (2013): Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 27 (3), S. 259–264.

Ahmed, Z.; Asi, Y. T.; Sailer, A.; Lees, A. J.; Houlden, H.; Revesz, T.; Holton, J. L. (2012): The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 38 (1), S. 4–24.

Akselrod, S.; Gordon, D.; Madwed, J. B.; Snidman, N. C.; Shannon, D. C.; Cohen, R. J. (1985): Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. In: *Journal of American Physiology*.

Akselrod, S.; Gordon, D.; Ubel, F. A.; Shannon, D. C.; Berger, A. C.; Cohen, R. J. (1981): Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. In: *Science* 213 (4504), S. 220–222.

Alonso, A.; Huang, X.; Mosley, T. H.; Heiss, G.; Chen, H. (2015): Heart rate variability and the risk of Parkinson disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. In: *Annals of Neurology* 77 (5), S. 877–883.

Alvares, G. A.; Quintana, D. S.; Hickie, I. B.; Guastella, A. J. (2016): Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 41 (2), S. 89–104.

American Academy of Sleep Medicine (Hg.) (2001): The international classification of sleep disorders, revised. Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois.

Amino, T.; Orimo, S.; Itoh, Y.; Takahashi, A.; Uchiyama, T.; Mizusawa, H. (2005): Profound Cardiac Sympathetic Denervation Occurs in Parkinson Disease. In: *Brain Pathology* 15.

Antelmi, I.; P., Rogério Silva de; Shinzato, A. R.; Peres, C. A.; Mansur, A. J.; Grupi, C. J. (2004): Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. In: *The American Journal of Cardiology* 93 (3), S. 381–385.

Arena, J. E.; Weigand, S. D.; Whitwell, J. L.; Hassan, A.; Eggers, S. D.; Hoglinger, G. U. et al. (2016): Progressive supranuclear palsy: progression and survival. In: *Journal of Neurology* 263 (2), S. 380–389.

Arnao, V.; Cinturino, A.; Valentino, F.; Perini, V.; Mastrilli, S.; Bellavia, G. et al. (2015): In patient's with Parkinson disease, autonomic symptoms are frequent and associated with other non-motor symptoms. In: *Clinical Autonomic Research* 25 (5), S. 301–307.

Bae, H.; Cheon, S.; Kim, J. W. (2009): Autonomic dysfunctions in parkinsonian disorders. In: *Movement Disorders* 2 (2), S. 72–77.

- Bas, R.; Vallverdu, M.; Valencia, J.; Voss, A.; Bayes de Luna, A.; Caminal, P. (2015): Evaluation of acceleration and deceleration cardiac processes using phase-rectified signal averaging in healthy and idiopathic dilated cardiomyopathy subjects. In: *Medical Engineering & Physics* 37 (2), S. 195–202.
- Bauer, A.; Kantelhardt, J. W.; Barthel, P.; Schneider, R.; Mäkikallio, T.; Ulm, K. et al. (2006a): Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction. Cohort study. In: *The Lancet* 367 (9523), S. 1674–1681.
- Bauer, A.; Kantelhardt, J. W.; Bunde, A.; Barthel, P.; Schneider, R.; Malik, M.; Schmidt, G. (2006b): Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. In: *Physica A* 364, S. 423–434.
- Beck; Ward, C. H.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. (1961): An Inventory for Measuring Depression. In: *Archives of General Psychiatry* 4 (6), S. 561–571.
- Benarroch, E.; Schmeichel A.; Sandorni, P.; Low, P.; Parisi, J (2006): Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. In: *Neurology* 66 (3) 378–383
- Bernardi, L.; Valle, F.; Coco, M.; Calciati, A.; Sleight, P. (1996): Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. In: *Cardiovascular Research* 32 (2), S. 234–237.
- Berntson, G. G.; Bigger, J. T.; Eckberg, D. L.; Grossman, P.; Kaufmann, P. G.; Malik, M. et al. (1997): Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. In: *Psychophysiology* 34 (6), S. 623–648.
- Boeve, B. F.; Silber, M. H.; Ferman, T. J.; Lin, S. C.; Benarroch, E. E.; Schmeichel, A. M. et al. (2013): Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. In: *Sleep Medicine* 14 (8), S. 754–762.
- Bonnemeier, H.; Wiegand, U.K.H.; Brandes, A.; Kluge, N.; Katus, H. A.; Richardt, G.; Potratz, J. (2003): Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects. In: *Journal of Cardiovasc Electrophysiology* 14 (8), S. 791–799.
- Bordet, R.; Benhadjali, J.; Destee, A.; Hurtevent, J. F.; Bourriez, J. L.; Guieu, J. D. (1996): Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. In: *Movement Disorders*, S. 268–272.
- Borejda X., Manfrini, O.; Mazzolini, M.; Pizzi, C.; Bugiardini, R. (2012): Heart Rate Variability Today. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 55, S. 321–331.
- Bower, J. H.; Maraganore, D. M.; McDonnell, S. K.; Rocca, W. A. (1997): Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. In: *Neurology* 49 (5), S. 1284–1288.
- Braak, H.; Del Tredici, K.; Bratzke, H.; Hamm-Clement, J.; Sandmann-Keil, D.; Rüb, U. (2002): Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). In: *Neurology* 249 (0), S. 1.

- Braak, H.; Del Tredici, K.; Rüba, U.; de Vos, R. A. I.; Jansen Steur, E. N. H.; Braak, E. (2003): Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. In: *Neurobiology of Aging* 24, S. 197–211.
- Brefel-Courbon, C.; Thalamas, C.; Rascol, O.; Montastruc, J.-L.; Senard, J.-M. (2000): Lack of autonomic nervous dysfunction in progressive supranuclear palsy, a study of blood pressure variability. In: *Clinical Autonomic Research* 10 (5), S. 309–312.
- Brisinda, D.; Sorbo, A. R.; Di Giacopo, R.; Venuti, A.; Bentivoglio, A. R.; Fenici, R. (2014): Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. In: *Journal of the Neurological Sciences* 336 (1-2), S. 197–202.
- Buob, A.; Winter, H.; Kindermann, M.; Becker, G.; Möller, J. C.; Oertel, W. H.; Böhm, M. (2010): Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. In: *Clinical Research in Cardiology* 99 (11), S. 701–706.
- Burn, David J.; Lees, Andrew J. (2002): Progressive supranuclear palsy. Where are we now? In: *The Lancet Neurology* 1 (6), S. 359–369.
- Campana, L. M.; Owens, R. L.; Clifford, G. D.; Pittman, S. D.; Malhotra, A. (2010): Phase-rectified signal averaging as a sensitive index of autonomic changes with aging. In: *Journal of Applied Physiology* 108 (6), S. 1668–1673.
- Campenhausen, S. von; Bornschein, B.; Wick, R.; Botzel, K.; Sampaio, C.; Poewe, W. et al. (2005): Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. In: *European Neuropsychopharmacology* 15 (4), S. 473–490.
- Chaudhuri, K. R.; Healy, D. G.; Schapira, A. H. V. (2006): Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. In: *The Lancet Neurology* 5, S. 235–245.
- Chaudhuri, K. R.; Martinez-Martin, P.; Brown, R. G.; Sethi, K.; Stocchi, F.; Odin, P. et al. (2007): The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study. Results from an International Pilot Study. In: *Movement Disorders* 22 (13), S. 1901–1911.
- Chaudhuri, K. R.; Schapira, A. H. V. (2009): Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. In: *The Lancet Neurology* 8 (5), S. 464–474.
- Chiaravalloti, A.; Stefani, A.; Di Biagio, D.; Pierantozzi, M.; Tavorozza, M.; Di Pietro, B. et al. (2013): Cardiac sympathetic denervation is not related to nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. In: *Annals of nuclear medicine* 27 (5), S. 444–451.
- Deguchi, K.; Sasaki, I.; Tsukaguchi, M.; Kamoda, M.; Touge, T.; Takeuchi, H.; Kuriyama, S. (2002): Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease—a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. In: *Journal of the Neurological Sciences* 199 (1-2), S. 31–37.
- Dekker, J.; et al (1997): Heart Rate Variability from Short Electrocardiographic Recordings Predicts Mortality from All Causes in Middle-aged and Elderly Men. The Zutphen Study. In: *American Journal of Epidemiology* 145 (10), S. 899–908.

Devos, D.; Kroumova, M.; Bordet, R.; Vodougnon, H.; Guieu, J. D.; Libersa, C.; Destee, A. (2003): Heart rate variability and Parkinson's disease severity. In: *Journal of Neural Transmission* 110 (9), S. 997–1011.

DGN, AWMF (Hrsg.): S3- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Idiopathisches Parkinson-Syndrom- Langversion, Version 01.01.2016 [cited: 2018-07-17]
<http://www.dgn.org/leitlinien/3219-030-010-idiopathisches-parkinson-syndrom>.
(*Organisationen, die sich am Konsensusprozess beteiligten: BVDH, BDNm BVDN, BDP, DAIZG, DGG, DGGG, GfH, DGKN, DGLN, DGNC, DGNG, DGN, DGP, DGP, DGPPN, DGPs, DMtG, DPG, dPV, DVSG, DBSH, dbl, DFKGT, DVE, ZVK, GNP, Österreichische Gesellschaft für Neurologie, Schweizerische Neurologische Gesellschaft).

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2018-07-17]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
(*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDK, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVt, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe).

Dick, F. D.; Palma, G. de; Ahmadi, A.; Scott, N. W.; Prescott, G. J.; Bennett, J. et al. (2007): Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. In: *Occupational and Environmental Medicine* 64 (10), S. 666–672.

Druschky, A.; Hilz, M. J.; Platsch, G.; Radespiel-Tröger, M.; Druschky, K.; Kuwert, T.; Neundörfer, B. (2000): Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. In: *Journal of the Neurological Sciences* (175), S. 3–12.

Dubois, B.; Slachevsky, A.; Litvan, I.; Pillon, B. (2000): The FAB. A frontal assessment battery at bedside. In: *Neurology* 55, S. 1621–1626.

Eick, C.; Rizas, K. D.; Zuern, C. S.; Bauer, A. (2014): Automated assessment of cardiac autonomic function by means of deceleration capacity from noisy, nonstationary ECG signals: validation study. In: *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 19 (2), S. 122–128.

Fanciulli, A.; Wenning, G. K. (2015): Multiple-System Atrophy. In: *New England J Med*, S. 249–263.

Fantini, M. L.; Corona, A.; Clerici, S.; Ferini-Strambi, L. (2005): Aggressive dream content without daytime aggressiveness in REM sleep behavior disorder. In: *Neurology* 65 (7), S. 1010–1015.

Fearnley, J. M.; Lees, A. J. (1990): Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. In: *Brain* 113 (Pt 6), S. 1823–1842.

Fearnley, J. M.; Lees, A. J. (1991): Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. In: *Brain* 114, S. 2283–2301.

Ferini-Strambi, L.; Oertel, W.; Dauvilliers, Y.; Postuma, R. B.; Marelli, S.; Iranzo, A. et al. (2014): Autonomic symptoms in idiopathic REM behavior disorder: a multicentre case-control study. In: *Journal of Neurology* 261 (6), S. 1112–1118.

- Ferini-Strambi, L.; Oldani, A.; Zucconi, M.; Smirne, S. (1996): Cardiac Autonomic Activity During Wakefulness and Sleep in REM Sleep Behavior Disorder. In: *SLEEP* 19 (5), 367-369.
- Fleisher, L. A.; Frank, S. M.; Sessler, D. I.; Cheng, C.; Matsukawa, T.; Vannier, C. A. (1996): Thermoregulation and Heart Rate Variability. In: *Clinical Science* 90 (2), S. 97-103.
- Folstein, M. F.; Folstein, S.; Mc Hugh P.R. (1975): MINI-MENTAL-STATE. In: *Journal of Psychiatric Research* 12, S. 189-198.
- Frauscher, B.; Gschliesser, V.; Brandauer, E.; Marti, I.; Furtner, M. T.; Ulmer, H. et al. (2010): REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. In: *Sleep Medicine* 11 (2), S. 167-171.
- Friedrich, C.; Rüdiger, H.; Schmidt, C.; Herting, B.; Prieur, S.; Junghanns, S. et al. (2008): Baroreflex sensitivity and power spectral analysis in different extrapyramidal syndromes. In: *Journal of Neural Transmission* 115 (11), S. 1527-1536.
- Furtner, M. T.; Postuma, R. B.; Mazza, S.; Doyon, J.; Montplaisir, J. (2006): Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. In: *The Lancet Neurology* 5 (5), S. 424-432.
- Gaki, G. S.; Papavassiliou, A. G. (2014): Oxidative stress-induced signaling pathways implicated in the pathogenesis of Parkinson's disease. In: *Neuromolecular Medicine* 16 (2), S. 217-230.
- Gelpi, E.; Navarro-Otano, J.; Tolosa, E.; Gaig, C.; Compta, Y.; Rey, M. J. et al. (2014): Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. In: *Movement Disorders* 29 (8), S. 1010-1018.
- Gibb, W. R.; Lees, A. J. (1988): The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 51 (6), S. 745-752.
- Gilman, S.; Wenning, K.; Low, P. A.; Brooks, D. J.; Mathias, C. J.; Trojanowski, J. Q. et al. (2008): Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. In: *Neurology* 71, S. 670-676.
- Goetz, Christopher (2005): Tau gene mutations and their effects. In: *Movement Disorders* 20 Suppl 12, S45-52.
- Golbe, L. I. (2014): Progressive supranuclear palsy. In: *Seminars in Neurology* 34 (2), S. 151-159.
- Golbe, L. I.; Davism P.H.; Schoenberg, B. S.; Duvoisin, R. RC.C. (1988): Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. In: *Neurology* 38 (7), S. 1031-1034.
- Golbe, L. I.; Ohman-Strickland, P. A. (2007): A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. In: *Brain* 130 (Pt 6), S. 1552-1565.
- Goldstein (2015): survival in Synucleinopathien. In: *Neurology* 85, S. 1554-1561.
- Goldstein, D. S. (2003): Dysautonomia in Parkinson's disease. Neurocardiological abnormalities. In: *The Lancet Neurology* 2 (11), S. 669-676.
- Goldstein, D. S.; Holmes, C.; Li, S. T.; Bruce, S.; Metman, L. V.; Cannon, R. O. 3rd (2000): Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. In: *Annals of internal medicine* 133 (5), S. 338-347.

- Goldstein, D. S.; Holmes, C.; Sewell, L.; Park, M. Y.; Sharabi, Y. (2012): Sympathetic noradrenergic before striatal dopaminergic denervation: relevance to Braak staging of synucleinopathy. In: *Clinical Autonomic Research* 22 (1), S. 57–61.
- Goldstein, D. S.; Sewell, L.; Sharabi, Y. (2011): Autonomic dysfunction in PD: a window to early detection? In: *Journal of the Neurological Sciences* 310 (1-2), S. 118–122.
- Goldstein, David S.; Sharabi, Yehonatan; Karp, Barbara I.; Benthio, Oladi; Saleem, Ahmed; Pacak, Karel; Eisenhofer, Graeme (2007): Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. In: *Clinical Autonomic Research* 17 (2), S. 118–121.
- Gurevich, T. Y.; Groozman, G. B.; Giladi, N.; Drory, V. E.; Hausdorff, J. M.; Korczyn, A. D. (2004): R-R interval variation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 109 (4), S. 276–279.
- Gutrecht, J. A. (1992): autonomic cardiovasc reflexes in progressive supranuclear palsy. In: *Journal of the Autonomic Nervous System* 39, S. 29–36.
- Haapaniemi, T. H.; Pursiainen, V.; Korpelainen, J. T.; Huikuri, H. V.; Sotaniemi, K. A.; Myllylä, V. (2001): Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 70, S. 305–310.
- Haensch, C-A; Lerch, H.; Jorg, J.; Isenmann, S. (2009): Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (2), S. 134–137.
- Harnod, D.; Wen, S.; Chen, S.; Harnod, T. (2014): The association of heart rate variability with parkinsonian motor symptom duration. In: *Yonsei Medical Journal* 55 (5), S. 1297–1302.
- Hauw, J. J.; Daniel, S. E.; Dickson, D.; Horoupian, D. S.; Jellinger, K.; Lantos, P. L. et al. (1994): Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). In: *Neurology* 44 (11), S. 2015–2019.
- Hawkes, C. H.; Del Tredici, K.; Braak, H. (2007): Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33 (6), S. 599–614.
- Holmberg, B.; Kallio, M.; Johnels, B.; Elam, M. (2001): Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. In: *Movement Disorders* 16 (2), S. 217–225.
- Hopkins DA, Bieger D, de Vente, J, Steinbusch HWM. Vagal efferent projections: viscerotopy, neurochemistry and effects of vagotomy. *Prog Brain Res* 1996;107:79–96. 2.
- Hou, Y.; Scherlag, B. J.; Lin, J.; Zhang, Y.; Lu, Z.; Truong, K. et al. (2007): Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 50 (1), S. 61–68.
- Hughes, A. J.; et al. (1992): Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, S. 181–184.

- Huikuri, H. V.; Kessler, K. M.; Terracall, E.; Castellanos, A.; Linnaluoto, M. K.; Myerburg, R. J. (1990): Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. In: *The American Journal of Cardiology* 65 (5), S. 391–393.
- Huikuri, H. V.; Stein, P. (2013): Heart Rate Variability in Risk Stratification of Cardiac Patients. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 56 (2), S. 153–159.
- Hunot, S.; Hirsch, E. C. (2003): Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. In: *Annals of Neurology* 53 (3), S. 58.
- Iranzo, A.; Molinuevo, J. L.; Santamaría, J.; Serradell, M.; Martí, M. J.; Valldeoriola, F.; T., E. (2006): Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder. A descriptive study. In: *The Lancet Neurology* 5 (7), S. 572–577.
- Iwanaga, K.; Wakabayashi, K.; Yoshimoto, M.; Tomita, I.; Satoh, H.; Takashima, H. et al. (1999): Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. In: *Neurology* 52 (6), S. 1269–1271.
- Jain, S.; Goldstein, D. S. (2012): Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. In: *Neurobiology of disease* 46 (3), S. 572–580.
- Jain, S.; Ton, T. G.; Perera, Zheng, Y.; Stein, P. K.; Thaker, E. L.; Stotmeyer, E. S. et al. (2012): Cardiovascular physiology in pre-motor Parkinson disease: A Neuroepidemiologic study. In: *Movement Disorders* 27 (8), S. 988–995.
- Josephs, K. A.; Dickson, D. W. (2003): Diagnostic accuracy of progressive supranuclear palsy in the Society for Progressive Supranuclear Palsy brain bank. In: *Movement Disorders* 18 (9), S. 1018–1026.
- Kalia, L. V.; Lang, A. E. (2015): Parkinson's disease. In: *The Lancet* 386 (9996), S. 896–912.
- Kallio, M.; Haapaniemi, T.; Turkka, J.; Suominen, K.; Tolonen, U.; Sotaniemi, K. et al. (2000): Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. In: *European Journal of Neurology* 7 (6), S. 667–672.
- Kallio, M.; Suominen, K.; Bianchi, A. M.; Mäkikallio, T.; Haapaniemi, T.; Astafiev, S. et al. (2002): Comparison of heart rate variability analysis methods in patients with Parkinson's disease. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 40 (4), S. 408–414.
- Kantelhardt, J. W.; Bauer, A.; Schumann, A. Y.; Barthel, P.; Schneider, R.; Malik, M.; Schmidt, G. (2007): Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. In: *Chaos* 17 (1), S. 1–9.
- Kapa, S.; Venkatachalam, K. L.; Asirvatham, S. J. (2010): The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. In: *Cardiology in Review* 18 (6), S. 275–284.
- Karason, K.; Mølgaard, H.; Wikstrand, J.; Sjöström, L. (1999): Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. In: *The American Journal of Cardiology* 83 (8), S. 1242–1247.
- Kashihara, K.; Imamura, T.; Shinya, T. (2010): Cardiac 123I-MIBG uptake is reduced more markedly in patients with REM sleep behavior disorder than in those with early stage Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 16 (4), S. 252–255.

- Kawashima, M.; Miyake, M.; Kusumi, M.; Adachi, Y.; Nakashima, K. (2004): Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. In: *Movement Disorders* 19, S. 1239–1258.
- Kikkawa, Y.; Asahina, M.; Suzuki, A.; Hattori, T. (2003): Cutaneous sympathetic function and cardiovascular function in patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. In: *Parkinsonism & Related Disorders* 10 (2), S. 101–106.
- Kimber, J.; Mathias, C. J.; Lees, A. J.; Bleasdale-Barr, K.; Chang, H. S.; Churchyard, A.; Watson, L. (2000): Physiological, pharmacological and neurohormonal assessment of autonomic function in progressive supranuclear palsy. In: *Brain* 123 (7), S. 1422–1430.
- Kirchhof, K.; Apostolidis, A. N.; Mathias, C. J.; Fowler, C. J. (2003): Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. In: *International Journal of Impotence Research* 15 (4), S. 293–298.
- Kitae, S.; Murata, Y.; Tachiki, N.; Okazaki, M.; Harada, T.; Nakamura, S. (2001): Assessment of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple system atrophy. In: *Clinical Autonomic Research* 11 (1), S. 39–44.
- Kleiger, R. E.; Miller, J. P.; Bigger, J. T., JR; Moss, A. J. (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. In: *The American Journal of Cardiology* 59 (4), S. 256–262.
- Kleiger, R. E.; Stein, P. K.; Bigger, J. T. (2005): Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. In: *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 10 (1), S. 88–101.
- Krenzer, M.; Depboylu, C.; Lu, J.; Oertel, W. H. (2014): Tiermodelle der REM-Schlaf-Verhaltensstörung. In: *Somnologie* 18 (3), S. 155–161.
- Lanfranchi, P. A.; Fradette, L.; Gagnon, J.-F.; Colombo, R.; Montplaisir, J. (2007): Cardiac Autonomic Regulation During Sleep in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. In: *SLEEP* 30 (8), S. 1019–1025.
- Lau, L.M.L. de; Breteler, M. M. B. (2006): Epidemiology of Parkinson's disease. In: *The Lancet Neurology* 5 (6), S. 525–535.
- Lee, H.; Cho, Y.-W.; Kim, H. A. (2015): The Severity and Pattern of Autonomic Dysfunction in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. In: *Movement Disorders* 30 (13), S. 1843–1848.
- Litvan, I.; Agid, Y.; Calne, D.; Campbell, G.; Dubois, B.; Duvoisin, R. C. et al. (1996a): Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Report of the NINDS-SPSP International Workshop. In: *Neurology* 47 (1), S. 1–9.
- Litvan, I.; Hauw, J. J.; Bartko, J. J.; Lantos, P. L.; Daniel, S. E.; Horupian, D. S. et al. (1996b): validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy and Related Disorders. In: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 55 (1), S. 97–105.
- Litvan, Irene (2003): Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. In: *Movement Disorders* 18 (S6), S. 43–50.

- Lopez, G.; Bayulkem, K.; Hallett, M. (2016): Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 134 (4), S. 242–249.
- Ludwig, Janne; Remien, Piet; Guballa, Christoph; Binder, Andreas; Binder, Sabine; Schattschneider, Jorn et al. (2007): Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on the autonomic nervous system in Parkinson's disease. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (7), S. 742–745.
- Maetzler, W.; Karam, M.; Berger, M. Fruhmann; Heger, T.; Maetzler, C.; Ruediger, H. et al. (2015): Time- and frequency-domain parameters of heart rate variability and sympathetic skin response in Parkinson's disease. In: *Journal of Neural Transmission* 122 (3), S. 419–425.
- Mahlknecht, P.; Seppi, K.; Frauscher, B.; Kiechl, S.; Willeit, J.; Stockner, H. et al. (2015): Probable RBD and Association With Neurodegenerative Disease Markers: A Population-Based Study. In: *JAMA Neurology* 72 (8), S. 863–873.
- Marks, B. L.; Lightfoot, Timothy (1999): Reproducibility of Resting Heart Rate Variability With Short Sampling Periods. In: *Canadian Journal of Applied Physiologie* 24 (4), S. 337–348.
- Marti, M.; Tolosa, E.; Campdelacreu, J. (2003): Clinical overview of the synucleinopathies. In: *Movement Disorders* 18 (6), S. 21–27.
- McCraty, R.; Shaffer, F. (2015): Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. In: *Global Advances in Health and Medicine* 4 (1), S. 46–61.
- Miyamoto, T.; Miyamoto, M.; Suzuki, K.; Nishibayashi, M.; Iwanami, M.; Hirata, K. (2008): 123 I-MIBG Cardiac Scintigraphy Provides Clues to the Underlying Neurodegenerative Disorder in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. In: *SLEEP* 31 (5), S. 717–723.
- Moak, J. P.; Goldstein, D. S.; Eldadah, B.; Saleem, A.; Holmes, C.; Pechnik, S.; Sharabi, Y. (2007): Supine Low Frequency Power of Heart Rate Variability Reflects Baroreflex Function, Not Cardiac Sympathetic Innervation. In: *Heart Rhythm* 4 (12), S. 1523–1529.
- Nalls, M. A.; Pankratz, N.; Lill, C. M.; Do, C. B.; Hernandez, D. G.; Saad, M. et al. (2014): Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. In: *Nature Genetics* 46 (9), S. 989–993.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L. and Chertkow, H. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53, S. 695–699.
- Nath (2001): The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. In: *Brain* 124, S. 1438–1449.
- Noyce, A. J.; Bestwick, J. P.; Silveira-Moriyama, L.; Hawkes, C. H.; Giovannoni, G.; Lees, A. J.; Schrag, A. (2012): Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. In: *Annals of Neurology* 72 (6), S. 893–901.
- Olshansky, B.; Sabbah, H. N.; Hauptman, P. J.; Colucci, W. S. (2008): Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. In: *Circulation* 118 (8), S. 863–871.

- Olson, E. J.; Boeve, B. F.; Silber, M. H. (2000): Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. In: *Brain* 123, S. 331–339.
- Orimo, S.; Kanazawa, T.; Nakamura, A.; Uchihara, T.; Mori, F.; Kakita, A. et al. (2007): Degeneration of cardiac sympathetic nerve can occur in multiple system atrophy. In: *Acta Neuropathologica* 113 (1), S. 81–86.
- Orimo, S.; Ozawa, E.; Nakade, S.; Sugimoto, T.; Mizusawa, H. (1999): 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 67, S. 189–194.
- Orimo, S.; Ozawa, E.; Oka, T.; Nakade, S.; Tsuchiya, K.; Yoshimoto, M. et al. (2001): Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. In: *Neurology* 57 (6), S. 1140–1141.
- Orimo, S.; Uchihara, T.; Nakamura, A.; Mori, F.; Kakita, A.; Wakabayashi, K.; Takahashi, H. (2008): Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. In: *Brain* 131 (Pt 3), S. 642–650.
- Ozawa, T. (2007): Morphological substrate of autonomic failure and neurohormonal dysfunction in multiple system atrophy: impact on determining phenotype spectrum. In: *Acta Neuropathologica* 114 (3), S. 201–211.
- Ozawa, T.; Paviour, D.; Quinn, N. P.; Josephs, K. A.; Sangha, H.; Kilford, L. et al. (2004): The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. In: *Brain* 127 (12), S. 2657–2671.
- Pagani, M.; Lombardi, F.; Guzzetti, S.; Rimoldi, O.; Furlan, R.; Pizzinelli, P. et al. (1986): Power Spectral Analysis of Heart Rate and Arterial Pressure Variabilities as a Marker of Sympatho-Vagal Interaction in Man and Conscious Dog. In: *Circulation Research* 59 (2), S. 178–193.
- Palatini, P.; Julius, S. (1999): The Physiological Determinants and Risk Correlations of Elevated Heart Rate. In: *American Journal of Hypertension* 12 (1), S. 3–8.
- Palma, J.; Carmona-Abellan, M.; Barriobero, N.; Trevino-Peinado, C.; Garcia-Lopez, M.; Fernandez-Jarne, E.; Luquin, M. R. (2013): Is cardiac function impaired in premotor Parkinson's disease? A retrospective cohort study. In: *Movement Disorders* 28 (5), S. 591–596.
- Pan, Q.; Zhou, G.; Wang, R.; Cai, G.; Yan, J.; Fang, L.; Ning, G. (2016): Do the deceleration/acceleration capacities of heart rate reflect cardiac sympathetic or vagal activity? A model study. In: *Medical & Biological Engineering & Computing* 54 (12), S. 1921–1933.
- Pavy-Le Traon, A.; Piedvache, A.; Perez-Lloret, S.; Calandra-Buonaura, G.; Cochen-De Cock, V.; Colosimo, C. et al. (2016): New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 87 (5), S. 554–561.
- Pellecchia, M. T.; Pivonello, R.; Colao, A.; Barone, P. (2006): Growth Hormone Stimulation Tests in the Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In: *Clinical Medicine & Research* 4 (4), S. 322–325.

- Pikkujamsa, S. M.; Makikallio, T. H.; Sourander, L. B.; Raiha, I. J.; Puukka, P.; Skytta, J. et al. (1999): Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence. Comparison of Conventional and New Measures Based on Fractals and Chaos Theory. In: *Circulation* 100 (4), S. 393–399.
- Pinna, G. D.; Maestri, R.; Torunski, A.; Danilowicz-Szymanowicz, L.; Szwoch, M.; La Rovere, M. T.; Raczak, G. (2007): Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. In: *Clinical Science* 113 (3), S. 131–140.
- Platasa, M. M.; Gal, V. (2006): Reflection of heart rate regulation on linear and nonlinear heart rate variability measures. In: *Physiological Measurement* 27 (2), S. 145–154.
- Postuma, R. B.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C. W.; Oertel, W. et al. (2015): MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In: *Movement Disorders* 30 (12), S. 1591–1601.
- Postuma, R. B.; Lanfranchi, P. A.; Blais, H.; Gagnon, J.-F.; Montplaisir, J. Y. (2010): Cardiac autonomic dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. In: *Movement Disorders* 25 (14), S. 2304–2310.
- Prakash, K. M.; Nadkarni, N. V.; Lye, W-K; Yong, M-H; Tan, E-K (2016): The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. In: *European Journal of Neurology* 23 (5), S. 854–860.
- Rahman, F.; Pechnik, S.; Gross, D.; Sewell, L.; Goldstein, D. S. (2011): Low frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. In: *Clinical Autonomic Research* 21 (3), S. 133–141.
- Ramaker, C.; Marinus, J.; Stiggelbout, A. M.; van Hilten, B. J. (2002): Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. In: *Movement Disorders* 17 (5), S. 867–876.
- Reimann, M.; Schmidt, C.; Herting, B.; Prieur, S.; Junghanns, S.; Schweitzer, K. et al. (2010): Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. In: *Journal of Neural Transmission* 117 (1), S. 69–76.
- Respondek, G.; Stamelou, M.; Kurz, C.; Ferguson, L. W.; Rajput, A.; Chiu, W. Z. et al. (2014): The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. In: *Movement Disorders* 29 (14), S. 1758–1766.
- Reyes del Paso, Gustavo A; Langewitz, Wolf; Mulder, Lambertus J. M.; van Roon, Arie; Duschek, Stefan (2013): The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. In: *Psychophysiology* 50 (5), S. 477–487.
- Rüb, U.; Del Tredici, K.; Schultz, C.; de Vos, R. A. I.; Jansen Steur, E. N. H.; Arai, K.; Braak, H. (2002): Progressive supranuclear palsy: neuronal and glial cytoskeletal pathology in the higher order processing autonomic nuclei of the lower brainstem. In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 28 (1), S. 12–22.
- Sacha, J.; Sobon, J.; Sacha, K.; Muller, A.; Schmidt, G. (2011): Short-term deceleration capacity reveals higher reproducibility than spectral heart rate variability indices during self-monitoring at home. In: *International journal of cardiology* 152 (2), S. 271–272.

- Sandercock, G. (2007): Normative values, reliability and sample size estimates in heart rate variability. In: *Clinical Science* 113 (3), S. 129–130.
- Sandroni, P.; Ahlskog, J. E.; Fealey, R. D.; Low, P. A. (1991): Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. In: *Clinical Autonomic Research* 1 (2), S. 147–155.
- Schenck, C. H.; Boeve, B. F.; Mahowald, M. W. (2013): Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. A 16-year update on a previously reported series. In: *Sleep Medicine* 14 (8), S. 744–748.
- Schmidt, C.; Herting, P., S.; Junghanns, S.; Schweitzer, K.; Reichmann, H. et al. (2008): Autonomic Dysfunction in Patient with Progressive Supranuclear Palsy. In: *Movement Disorders* 23 (14), S. 2083–2089.
- Schmidt, C.; Herting, B.; Prieur, S.; Junghanns, S.; Schweitzer, K.; Globas, C. et al. (2007): Pupil diameter in darkness differentiates progressive supranuclear palsy (PSP) from other extrapyramidal syndromes. In: *Movement Disorders* 22 (14), S. 2123–2126.
- Schmidt, C.; Herting, B.; Prieur, S.; Junghanns, S.; Schweitzer, K.; Globas, C. et al. (2009): Valsalva manoeuvre in patients with different Parkinsonian disorders. In: *Journal of Neural Transmission* 116 (7), S. 875–880.
- Schrag, A.; Ben-Shlomo, Y.; Quinn, N. P. (1999a): Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. A cross-sectional study. In: *The Lancet* 354 (9192), S. 1771–1775.
- Shaffer, F. McCraty, R.; Zerr, C. L. (2014): A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. In: *Frontiers in psychology* 5, S. 1–19.
- Shaffer, F. Venner, J. (2013): Heart Rate Variability Anatomy and Physiology. In: *Biofeedback* 41 (1), S. 13–25.
- Standish, A.; Enquist, L.; Schwaber, J. (1994). In: *Science* 14;263(5144):232-234
- Sinnreich, R.; Kark, J. D.; Friedlander, Y.; Sapoznikov, D.; Luria, M. H. (1998): Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age–sex characteristics. In: *Heart* 80 (2), S. 156–162.
- Sleight, P.; Maria Teresa La Rovere; Andrea Mortara; Gianni Pinna; Roberto Maestri; Stefano Leuzzi et al. (1995): Physiology and Pathophysiology of Heart Rate and Blood Pressure Variability in Humans: Is Power Spectral Analysis Largely An Index of Baroreflex Gain? In: *Clinical Science* 88, S. 103–109.
- Solla, P.; Cadeddu, C.; Cannas, A.; Deidda, M.; Mura, N.; Mercuro, G.; Marrosu, F. (2015): Heart rate variability shows different cardiovascular modulation in Parkinson's disease patients with tremor dominant subtype compared to those with akinetic rigid dominant subtype. In: *Journal of Neural Transmission* 122 (10), S. 1441–1446.
- Sorensen, G. L.; Mehlsen, J.; Jennum, P. (2013): Reduced sympathetic activity in idiopathic rapid-eye-movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. In: *Autonomic Neuroscience* 179 (1-2), S. 138–141.

- Spillantini, M. G.; Schmidt, M. L.; Lee, V. M.; Trojanowski, J. Q.; Jakes, R.; Goedert, M. (1997): Alpha-synuclein in Lewy bodies. In: *Nature* 388 (6645), S. 839–840.
- Stein, P. K.; Kleiger, R. E.; Rottman, J. N. (1997): Differing Effects of Age on Heart Rate Variability in Men and Women. In: *American Journal of Cardiology* 80, S. 302–305.
- Stiasny-Kolster, K.; Doerr, Y.; Moller, J. C.; Hoffken, H.; Behr, T. M.; Oertel, W. H.; Mayer, G. (2005): Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. In: *Brain* 128 (1), S. 126–137.
- Stiasny-Kolster, K.; Mayer, G.; Schäfer, S.; Möller, J. C.; Heinzel-Gutenbrunner, M.; Oertel, W. H. (2007): The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument. In: *Movement Disorders* 22 (16), S. 2386–2393.
- Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. In: *European Heart Journal* 17, S. 354–381.
- Taylor, J. A.; Carr, D. L.; Myers, C. W.; Eckberg, D. L. (1998): Mechanisms Underlying Very-Low-Frequency RR-Interval Oscillations in Humans. In: *Circulation* 98 (6), S. 547–555.
- Thayer, J. F.; Lane, R. D. (2007): The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. In: *Biological Psychology* 74 (2), S. 224–242.
- Tolosa, E.; Gaig, C.; Santamaría, J.; Compta, Y. (2009): Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. In: *Neurology* 72 (Suppl 2), S. S12-S20.
- Trojanowski, J. Q.; Revesz, T. (2007): Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. In: *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33 (6), S. 615–620.
- Tsuboi, Y.; Josephs, K. A.; Boeve, B. F.; Litvan, I.; Caselli, R. J.; Caviness, J. N. et al. (2005): Increased tau burden in the cortices of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome. In: *Movement Disorders* 20 (8), S. 982–988.
- Tsuji, H.; et al (1994): Reduced Heart Rate Variability and Mortality Risk in an Elderly Cohort. The Framingham Heart Study. In: *Circulation* 90, S. 878–883.
- Umetani, Ken; Singer, C.; McCraty, R.; Atkinson, M. (1998): Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and HeartRate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. In: *Journal of the American College of Cardiology* 31 (3), S. 593–601.
- Valappil, R. Azhu; Black, J. E.; Broderick, M. J.; Carrillo, O.; Frenette, E.; Sullivan, S. S. et al. (2010): Exploring the electrocardiogram as a potential tool to screen for premotor Parkinson's disease. In: *Movement Disorders* 25 (14), S. 2296–2303.
- van Zyl, L. T.; Hasegawa, T.; Nagata, K. (2008): Effects of antidepressant treatment on heart rate variability in major depression: a quantitative review. In: *BioPsychoSocial medicine* 2 (12), S. 12.

- Watanabe, H.; Saito, Y.; Terao, S.; Ando, T.; Kachi, T.; Mukai, E. et al. (2002): Progression and prognosis in multiple system atrophy. An analysis of 230 Japanese patients. In: *Brain* 125 (5), S. 1070–1083.
- Wenning, G.; Shlomo, B.; Magalhães, M.; Daniel, S. E.; Quinn, N. P. (1994): Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. In: *Brain* 117 (4), S. 835–845.
- Wenning, G. K.; Geser, F.; Krismer, F.; Seppi, K.; Duerr, S.; Boesch, S. et al. (2013): The natural history of multiple system atrophy. A prospective European cohort study. In: *The Lancet Neurology* 12 (3), S. 264–274.
- Wenning, G. K.; Tison, F.; Seppi, K.; Sampaio, C.; Diem, A.; Yekhlef, F. et al. (2004): Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). In: *Movement Disorders* 19 (12), S. 1391–1402.
- Williams, D. R.; Lees, A. J. (2009): Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. In: *The Lancet* 8 (3), S. 270–279.
- Williams, D. R.; Silva, R. de; Paviour, D. C.; Pittman, A.; Watt, H. C.; Kilford, L. et al. (2005): Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. In: *Brain* 128 (6), S. 1247–1258.
- Yoshita, M. (1998): Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. In: *Journal of the Neurological Sciences* 155 (1), S. 60–67.
- Zhao R.; Li, D.; Zuo, P.; Bai, R.; Zhou, Q.; Fan, J. et al. (2015): Influences of Age, Gender, and Circadian Rhythm on Deceleration Capacity in Subjects without Evident Heart Diseases. In: *Ann Noninvasive Electrocardiol* 20 (2), S. 158–166.

Anhang

Anhang 1: Publikationen	XXVI
Anhang 2: Verzeichnis der akademischen Lehrer	XXVII
Anhang 3: Danksagung	XXVIII

Anhang 1: Publikation

Poster und Abstract:

V. Ries, N. Mix, D. Vadasz, A. Bauer, W.H. Oertel (2016). Deceleration capacity of heart rate indicates autonomic dysfunction in patients with PSP [abstract]. *Mov Disord.* 2016; 31 (suppl 2). <http://www.mdsabstracts.org/abstract/deceleration-capacity-of-heart-rate-indicates-autonomic-dysfunction-in-patients-with-psp/>. Accessed August 2, 2018.

Anhang 2: Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Bartsch, Baum, Becker, Becker, Berger, Bien, Bodden, Bohlander, Brehm, Busch, Cetin, Cordes Czubayko, Daut, Dannlowski, Donner-Banzoff, Ellenrieder, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Gress, Grosse, Grundmann, Hofman, Hoyer, Höffken, Jerrentrup, Kann, Kill, Kinscherf, Kircher, Koolman, Kruse, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Moll, Mueller, Müller, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberthür, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Plant, Preisig-Müller, Renz, Richter, Ries, Riße, Roelcke, Ruchholtz, Schmidt, Schneider, Schäfer, Seifert, Seitz, Sekundo, Stahl, Stiewe, Toussaint, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wrocklage, Wulf.

Meine akademischen Lehrer in Strasbourg waren die Damen und Herren:

Cribier, Veillon, Hannedouche, Bergerat, Muller, Pottecher, Dupeyron, Diemunsch.

Anhang 3: Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit sehr unterstützt haben.

Zuerst möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Vincent Ries für die Möglichkeit bedanken, die Dissertationsarbeit unter seiner Anleitung erstellen zu können sowie für die konstruktive und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel, der mein Interesse an der Neurologie durch seine inspirierende Begeisterung an dem Fach in seinen Vorlesungen und im persönlichen Gespräch förderte und mich bei meiner Arbeit unterstützte. Mein Dank gilt des Weiteren Herrn Prof. Dr. Axel Bauer, der zu dieser Arbeit durch die Auswertung der Holter-EKG-Daten wesentlich beigetragen hat und dessen wissenschaftliche Veröffentlichungen dieses Projekt mit angeregt haben.

Weiterhin danke ich sehr herzlich David Vadasz für die Betreuung meiner Arbeit und die Hilfe bei jeglichen Fragen und Problemen, die während der Planung und Durchführung aufkamen. Ganz besonders danken möchte ich zudem Elisabeth Wiegand für ihre engagierte Unterstützung, ständige Erreichbarkeit sowie für ihr offenes Ohr während des gesamten Projektes.

Schließlich möchte ich mich bei allen Probanden bedanken, die trotz schwerer Krankheit und zum Teil weiter Anreise bereit waren, an der Untersuchung teilzunehmen.

Letztlich möchte ich noch meiner Familie, meinem Partner und meinen Freunden danken, die mir zur Seite standen und immer ein offenes Ohr für mich hatten.